

T. C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU TANISI
İLE HASTANEYE YATIRILAN ÇOCUKLARDA
RESPIRATUVAR PANEL İLE VİRAL
ETİYOLOJİNİN ARAŞTIRILMASI**

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Uzm. Dr. Selda HANÇERLİ TÖRÜN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ayper SOMER

İstanbul, 2013

T. C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU TANISI
İLE HASTANEYE YATIRILAN ÇOCUKLARDA
RESPIRATUVAR PANEL İLE VİRAL
ETİYOLOJİNİN ARAŞTIRILMASI**

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Uzm. Dr. Selda HANÇERLİ TÖRÜN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ayper SOMER

İstanbul, 2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini her zaman hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız *Sayın Prof. Dr. Feyza DARENDELİLER* olmak üzere *tüm öğretim üyelerine*,

Tezimin yürütülmesinde fikirleriyle bana ışık tutan, tezimin tüm aşamalarında bana desteğini esirgemeyen *Sayın Prof. Dr. Ayper SOMER'e*, bilgi ve deneyimlerinden her fırsatta yararlandığım *Sayın Prof. Dr. Nuran SALMAN'a*,

Solunum yolu virüslerinin saptanmasında gerek mikrobiyolojik tetkikler için yardımlarından ötürü gerekse bu konuda araştırmalarım için yön veren *Sayın Prof. Dr. Selim BADUR'a*,

Laboratuvar incelemesinde birlikte çalışmaktan mutlu olduğum Vet.Hek.Melis KANTURVARDAR'a ve yardımları için *tüm laboratuvar çalışanlarına*,

Yan dal uzmanlık eğitimim sırasında birlikte çalışmaktan büyük bir keyif aldığım uzman arkadaşlarım Dr. Bahar ÇALIŞKAN'a, Dr. Hacer AKTÜRK'e,

Tüm yıllar boyunca klinikte her anımızı paylaştığımız ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlara, hemşire arkadaşlara ve tüm çocuk kliniği çalışanlarına,

Beni her zaman destekleyen, bütün zorlukların üstesinden gelmemi sağlayan, bana güvenen ve destek olan, her zaman olduğu gibi sonsuz özverileri için *canım aileme*

ıçtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Selda HANÇERLİ TÖRÜN

Şubat, 2013

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
TABLO LİSTESİ	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tanımlar	3
2.2 Epidemiyoloji.....	4
2.2.1 Respiratuvar Sinsisyal Virus	7
2.2.2 İnfluenza Virüs	15
2.2.3 Parainfluenza Virüs	25
2.2.4 İnsan Metapneumovirusu.....	30
2.2.5. Rinovirüs	33
2.2.6. Bocavirüs	35
2.2.7. Koronavirüs.....	37
2.3.Klinik Bulgular	40
2.4 Tanı.....	44
2.4.1 Radyolojik değerlendirme	45
2.4.2 Laboratuvar incelemeleri	46
2.5 Tedavi.....	47
3. BİREYLER ve YÖNTEM	49
3.1 İstatistiksel Analiz	51
3.2 Etik Kurul Onayı	52
4. BULGULAR	52
4.1 Çalışma Grubu ve Özellikleri	52

4.2 Viral Etken Saptanan Grubun Özellikleri.....	55
4.3 Yoğun Bakım Desteği Verilen Grubun Özellikleri.....	61
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	73
7. KAYNAKLAR.....	75
8. EKLER.....	89
9. ÖZGEÇMİŞ.....	93

RESİM ve ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 İnfluenza ve diğer respiratuvar virüslerin 2010-2012 sürveyans sonuçları.....	6
Şekil 2.2 RSV virion yapısı.....	8
Şekil 2.3 İnfluenza virüsünün yapısı.....	16
Şekil 2.4 İnfluenza virüsünün insan ve hayvanda yer alan subtipleri.....	25
Şekil 2.5 45.Haftada dünyadaki influenza dağılımı.....	20
Şekil 2.6 Parainfluenza virüsünün yapısı.....	26
Şekil 2.7 Metopneumovirüs'nün yapısı.....	31
Şekil 2.8 HRV'nün yapısı.....	34
Şekil 2.9 HBoV'nün yapısı.....	36
Şekil 2.10 Koronavirüs'nün yapısı.....	38
Şekil 4.1 Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı.....	52
Şekil 4.2 Tüm hastaların başvuru ay dağılımı.....	53
Şekil 4.3 Saptanan viral etkenler ve dağılımı.....	56
Şekil 4.4 Viral etkenlerin aylara göre dağılımı.....	56
Resim 1 CoV NL63'e bağlı ASYE.....	60
Resim 2. RSV 'e bağlı ASYE.....	60
Resim 3 PİV3'e bağlı ASYE.....	61
Resim 4. HMPV'e bağlı ASYE.....	61
Resim 5 HBoV'e bağlı ASYE	61
Resim 6 Karma viral enfeksiyona bağlı ASYE	61

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 ASYE için risk faktörleri.....	4
Tablo 2.2 Çocuklarda toplumda gelişen pnömoninin sık görülen etkenleri.....	5
Tablo 2.3 Değişik yaşlarda RSV klinik bulguları.....	12
Tablo 2.4 İnfluenza enfeksiyonunda kullanılan antiviral ilaçlar.....	23
Tablo 2.5 Yaşa göre solunum sayıları ve taşıpne ölçütleri (DSÖ).....	42
Tablo 2.5 Pnömoni şiddetinin yaşa göre derecelendirmesi.....	44
Tablo 4.1 Tüm hastaların laboratuvar incelemeleri.....	53
Tablo 4.2 Tüm hastaların klinik özellikleri.....	54
Tablo 4.3 Viral etken saptanan ve saptanmayan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	57
Tablo 4.4 Viral etken saptanan ve saptanmayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.5 Viral etken saptanan ile saptanmayan hastaların özelliklerin karşılaştırılması	59
Tablo 4.6 Viral etken saptanan ile saptanmayan hastaların radyolojik bulguların karşılaştırılması.....	60
Tablo 4.7 Viral etken saptanana ile saptanmayan hastaların tedavilerin karşılaştırılması.....	61
Tablo 4.8 Viral etken durumu için Lojistik Regresyon sonuçları.....	62
Tablo 4.9: Yoğun Bakım Desteği alan ve almayan hastaların genel özelliklerinin karşılaştırılması.....	63
Tablo 4.10: Eksitus olan hastaların bazı özelliklerinin şifa olan hastalar ile karşılaştırılması.....	64
Tablo 4.11: Eksitus olan hastaların bazı özelliklerinin şifa olan hastalar ile karşılaştırılması.....	65
Tablo 5.1: ASYİ etiyolojisinde viral etkenlerin gösterildiği çalışmalar.....	67

KISALTMALAR

(alfabetik sıraya göre)

ADV:	Adenovirus
ALT:	Alanin transaminaz
AST:	Aspartat aminotransaminaz
ASYE:	Alt solunum yolu enfeksiyonu
BAL:	Bronkoalveoler lavaj
CK:	Kreatinin kinaz
CoV:	Koronavirüsler
CRP:	C-reaktif protein
DFA:	Direkt floresan assay
DMH:	Doğumsal metabolik hastalık
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
DFT:	Direkt Floresan Test
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
ELISA:	Enzym-linked Immunosorbent Assay
ESH:	Eritrosit sedimentasyon hızı
HA:	Hemaglutinin
HBoV:	İnsan bokavirüsü
HRV:	İnsan rinovirüsleri
hMPV:	İnsan metapneumovirusü
ICAM-1:	Hücrelerarası adezyon molekülü
IFN- α :	İnterferon-alfa
Ig:	İmmünglobulin
IL:	İnterlökin
İNF-A:	İnfluenza A virüs
LDH:	Laktat dehidrogenaz
mRNA:	Mesajcı ribonükleik asit
NA:	Nöraminidaz
ORF:	Açık okuma çerçevesi
PCT:	Prokalsitonin

PNL:	Polimorfonüklear lökosit
PİV:	Parainfluenza virüs
PNL:	Polimorf nüveli lökosit
PZR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
RNA:	Ribonükleik asit
RSV:	Respiratuvar sinsisyal virüs
RT-PZR:	Revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
SARS:	Şiddetli akut solunum yolu sendromu
TGP:	Toplumda gelişen pnömoni
YBÜ:	Yoğun bakım ünitesi

Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Tanısı ile Hastaneye Yatırılan Çocuklarda Respiratuvar Panel ile Viral Etiyoloji Araştırılması

Özet

Amaç: Ekim 2010-Mayıs 2011 tarihlerinde İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisine alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) ile yatırılan hastaların klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Hastaneye yatırılan 156 hastanın verileri incelendi. Respiratuvar virüsler RT-PCR yöntemi ile belirlendi. Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular viral enfeksiyonu ayırt ettirici olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: ASYE tanılı 156 hastanın 48'nde (%30.8) respiratuvar virüs tespit edildi. Hastaların 57'si (%36.5) kız, 99'u (%63.5) erkek olup, yaş dağılımı ortalama 28.2 ± 42.1 ay idi. 41 çocukta (% 85) tek viral etken, 7 çocukta (%15) ise karma enfeksiyon saptandı. En sık influenza (%31.2) olmak üzere rinovirüs (%20.8), bokavirüs (%14.5), koronavirüs (%10.4), parainfluenza virüs (%8.3), metapnömovirüs (%8.3) ve respiratuvar sinsisyal virüs (%6.2) oranında bulundu. Viral etken saptanan ve saptanmayan grupta semptom, klinik bulgu, laboratuvar ve radyolojik bulgu bakımından ayırt edici bir fark saptanmadı. Sadece viral etken saptanan hastalarda LDH istatistiksel anlamlı olacak düzeyde yüksekti. Ayrıca viral etken saptanan hastaların akciğer grafilerinde peribronşiyal kalınlaşma ($p=0.017$ OR 4.071 GA:1.290-12,843), tedavide steroid ihtiyaçları ($p<0.001$ OR 7.870 GA:2.496-25,000) arasında ilişki saptandı. Üç hasta (%6.25) yoğun bakım desteği aldı ve hMPV tespit edilen konjenital metabolik hastalığı olan bir hasta kaybedildi.

Sonuçlar: ASYE'de respiratuvar virüslerin sadece epidemiyolojik veriler için değil günümüzde çeşitliliği artmış ve kolay ulaşılabilme imkanı doğmuş antiviral tedavilerin uygun endikasyonlar ile etkin kullanılması ve böylece ampirik başlanan antibiyotik tedavilerin önlenmesi amacıyla da tanısının konması önemlidir. İnfluenza virüsünün ASYE etiyolojisinde yüksek oranda gösterilmesi ve aşı ile büyük ölçüde korunabilen bir enfeksiyon olası sebebiyle influenza aşının sadece riskli çocuklara değil >6 ayın üzerindeki tüm çocuklara uygulanmasının önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Solunum yolu virüsleri, alt solunum yolu enfeksiyonu, çocuk

Viral etiology in hospitalized children with acute lower respiratory tract infection by using respiratory viral panel

Abstract

Objective: The aim was to describe the clinical and epidemiologic characteristics of patients with lower respiratory tract infection (LRTI) who were hospitalized to the Pediatric Infection Department in Istanbul due to respiratory viruses from October 2010 through May 2011.

Material and Methods: Details of the 156 patients who were hospitalized were recorded. Respiratory viruses were confirmed in specimens using real-time reverse transcriptase-polymerase-chain-reaction (RT PCR) assay. Clinical items, laboratory and radiological findings were investigated in differentiating viral infection.

Results: Respiratory agents were detected in 48 (30.8%) of 156 children with LRTI. Fifty seven patients (36.5%) were female, 99 (63.5%) were male and the median age was 28.2 ± 42.1 months. A single agent was identified in 41 (% 85) children, and multiple agents in 7 (%15). Influenza virus was the most common pathogen (31.2%), followed by rinovirus (20.8%), bocavirus (14.5%), coronavirus (10.4%), parainfluenza virus (8.3%), metapneumovirus (8.3%) and respiratory syncytial virus (6.2%). There were no statistically significant differences between the two groups (with isolated virus or no known viral etiology) with respect to symptoms, clinical findings, laboratory work-up, or radiological data except LDH level. Elevated levels of LDH in patients with respiratory virus were statistically significant. In addition, we showed a relationship between patients with the viral infection and peribronchial markings on chest X-ray ($p = 0.017$, OR 4071 CI :1.290-12, 843) and steroid therapy ($p < 0.001$, OR 7870 CI :2.496-25, 000). Three patients (6.25%) received intensive care support and one patient with congenital metabolic disease who was detected metapneumovirus died.

Conclusions: Diagnosis of respiratory viruses is essential not only for epidemiological data and for antiviral therapy because of easily able to achieve and increased diversity today. Thus empirical antibiotic treatments can be avoided. With all of influenza is major respiratory virus of LTRI and so vaccine program should evolve influenza vaccine for all children upper 6 months old.

Key words: respiratory virus, lower respiratory tract infection, children.

1. GİRİŞ

Alt Solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) tüm dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde en önemli morbidite ve mortalite nedenidir ¹. Endüstrileşmiş ülkelerde, Kuzey Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, 5 yaş altı çocuklarda 4 atak/100 çocuk/yıl iken, gelişmekte olan ülkelerde ise 5 yaş altı çocuklarda 21-296 atak/100 çocuk/yıldır ². Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı'nın 1998 yılı verilerine göre, bir yaşından küçük bebek ölümlerinin %48.4'ünden, 1-4 yaş grubu çocuk ölümlerinin %42.1'inden pnömoniler sorumludur ³. Ayrıca Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003 yılı verilerine göre, araştırmadan önceki iki hafta içinde, 5 yaş altı çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme oranı %29 olarak saptanmıştır ⁴. Bu veriler, gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi, ülkemizde de, özellikle 5 yaş altı çocuklarda başta pnömoniler olmak üzere alt solunum yolu enfeksiyonlarının yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

Alt solunum yolu enfeksiyonları klinik, radyolojik ve etiyolojik özellikleriyle pnömoni ve bronşiyolit olarak sınıflandırılır ve özellikle sütçocuklarında pnömoninin, akut bronşiyolitten ayırımı güç olduğundan, bu iki hastalığı da kapsayan “akut alt solunum yolu enfeksiyonu” tanımlaması kullanılmaktadır. Bu enfeksiyonların etkenleri yaşa göre değişkenlik gösterir. Virüsler beş yaş altında en sık patojenlerdir. Sıklıkla respiratuvar sinsisyal virüs (RSV), influenza A ve B, parainfluenza virüs 1, 2, 3 (PIV1-3) ve adenovirüsler etken olarak saptanmaktadır. Son yıllarda insan metapneumovirüsü (human metapneumovirüs, hMPV), Bocavirus gibi yeni patojenler de viral etkenler arasında bildirilmektedir ⁵. Klinik bulguların bazıları ortak olsa da farklı viral etiyolojilerde farklı klinikler de görülmektedir ve birçoğunda bakteriyel enfeksiyon tanısıyla gereksiz yere antibiyotik kullanılmaktadır.

Etken patojenlerin, toplumdan topluma, bölgeden bölgeye ve yaş gruplarına göre değişkenlik göstermesi, akılcı bir tedavi için olası etkenlerin bilinmesini gerektirir. Çocuklarda, özellikle alt solunum yolu enfeksiyonlarında, etken olan patojenlerin tanımlanması oldukça güçtür. Enfekte akciğer dokusundan direkt kültür tanıda altın standart olmasına karşın, örneklerin elde edilmesi invazif yöntemleri gerektirir. Bu nedenle genellikle nazofarengeal kültür, kan kültürü, seroloji ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi indirekt yöntemlere başvurulur. Bu yöntemler olası enfeksiyöz etkenleri tanımlamada ve gerçek

prevalansı göstermede yetersiz kalmakta, olguların ancak %24-85’inde etiyolojik etkenler belirlenebilmektedir ⁶.

Bu çalışmada Ekim 2010 – 31 Mayıs 2011 dönemi arasında, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği’ne ASYE tanısı ile yatırılan çocuklardaki viral etiyolojinin araştırılması ve hastaların klinik durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma grubumuzda;

- 2010-2011 sezonunda akut alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda etken olarak solunum virüslerinin varlığının, sıklığının ve risk faktörlerinin belirlenmesi,
- RSV, PİV, hMPV, influenza, bocavirüs, rinovirüs ve koronavirüs enfeksiyonu geçiren vakaların yaşları, cinsiyeti, başvuru sırasındaki semptom ve bulguları, laboratuvar incelemeleri (akciğer grafisi, kan sayımında lökosit değeri ve C-reaktif protein düzeyi), ek hastalık varlığı, tedavi seçenekleri (bronkodilatör, steroid, antibiyotik vb), yatış süreleri ve prognoz gibi klinik özelliklerinin belirlenmesi; bu parametrelerin viral etkenlere göre ve etken saptanamayan grupla karşılaştırılması,
- Tanısal testlerin kullanılabilirliği ortaya konduğu zaman viral etkenlere bağlı olarak gelişen alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren vakaların belirlenmesi ve böylece gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılmasının sağlanması, hastalık yükünün azaltılması için koruyucu önlemleri alabilmek,
- Birçok ülkeden önemli bilgilerin elde edildiği bu sık görülen viral enfeksiyonda ülkemizin günümüzdeki durumunu ortaya konması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki çocukların en önemli hastalık ve ölüm nedenidir. Her yıl 11-20 milyon çocuğun ASYE nedeni ile hastaneye yatırıldığı ve 2 milyondan fazlasının da yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005 yılı raporuna göre, 5 yaş altında, her yıl gerçekleşen 10.5 milyon çocuk ölümünün %19'undan ASYE sorumludur^{7,8,9,10,11}.

Önemli bir sağlık sorunu olan ASYE için dünyada çeşitli tanı ve tedavi rehberleri hazırlanmış ve hastanın erken tanısı, uygun ve etkin tedavisi için yol gösterici olmak hedeflenmiştir. Bu amaçla ülkemizde Türk Toraks Derneği'nin 2009 yılında "Çocuklarda Akut Bronşiyolit ve Toplumdan Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu", İngiliz Toraks Derneği'nin 2011 yılında "Çocuklarda Toplum Kökenli Pnömonide Tedavi Rehberi" ve Amerika Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu'nun 2011 yılında yayınladığı "3 Aydan Büyük Çocuklar için Toplum Kökenli Pnömonide Tedavi Rehberi" bulunmaktadır.^{12,13,14,15}

2.1 TANIMLAR

Çocuklarda toplumdan gelişen pnömoni ve bronşiyolit için hazırlanmış uzlaş rehberleri ışığında aşağıda tanımlar belirtilmiştir.

- **Akut bronşiyolit:** İki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu, hışıltı 'wheezing', öksürük, hızlı solunum, göğüste çekilmeler ve ekspiryumda uzama ile karakterize bronşiyollerin inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır¹⁶.
- **Pnömoni:** Sıklıkla bakteriler ve virüsler gibi enfeksiyöz ya da enfeksiyöz olmayan etkenlere yanıt olarak akciğer parankiminde (alveol ve intersitisyum) gelişen akut bir inflamasyondur. Ateş, solunumsal belirtiler ve parankimal tutulumun fizik muayene ve/veya göğüs radyografi bulguları ile tanımlandığı klinik bir tablodur¹⁷.
- **Bronkopnömoni:** Küçük bronşiyoller ve peribronşiyal alveollerin akut inflamasyonudur.
- **Toplumda Gelişen Pnömoni (TGP):** Önceden sağlıklı olan, yakınmalarının başlangıcından 14 gün öncesine kadar hastanede yatış öyküsü olmayan bir kişide, toplumda günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömonidir¹⁸.

- **Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu (ASYE):** Bronşit, bronşiyolit, pnömoni ya da her üç klinik tablonun herhangi iki bileşenini içeren tanımdır. Özellikle sütçocuklarında pnömoninin, akut bronşiyolitten ayırımı güç olduğundan, bu iki hastalığı da kapsayan “akut alt solunum yolu enfeksiyonu” tanımlaması kullanılmaktadır^{19,20},

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Yaşamın ilk 5 yılı ASYE’nin en sık görüldüğü dönemdir. Erkek çocuklarda ASYE insidansı ilk 10 yaşta daha yüksek (E/K=2/1) iken, ergenlik döneminde bu oran eşitlenir¹⁸. Daha çok bir yaş altı olmak üzere özellikle düşük sosyoekonomik seviyesi olan ailelerde, kalabalık yaşam koşulları olan, sigara dumanına maruz kalan ve anne sütü alamayan bebeklerde sık görülür (Tablo 1)^{21,22}.

Tablo 2.1; ASYE için risk faktörleri.

Durum	Risk faktörü
Konağa bağlı durumlar	• Prematürelilik • Düşük doğum ağırlığı • İlk altı ayda enfeksiyon • Doğumsal kalp hastalığı • Bronkopulmoner displazi • Kistik fibroz • İmmün yetersizlik
Çevresel faktörler	• Fakirlik • Kalabalık yaşam • Sigaraya maruziyet • Yetersiz beslenme • A vitamini ve çinko eksikliği • Kalabalık aile • Anne sütü alamama • Okula giden büyük kardeş • Kreşe gitme • Sigara dumanına maruziyet

Konvansiyonel veya deneysel tanı yöntemlerini kullanan sınırlı sayıdaki iyi tanımlanmış prospektif çalışmalarda çocuklardaki toplum kökenli pnömonilerin %42-85'inin etkeni belirlenebilmiştir ^{23, 24, 25}. Mevsim, coğrafi yerleşim, hastaların yaşı, hastalığın şiddeti, çalışmaya alınma kriterleri ve kullanılan test çeşidi gibi çalışma koşullarındaki değişkenlikler nedeniyle bu tür çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmektedir.

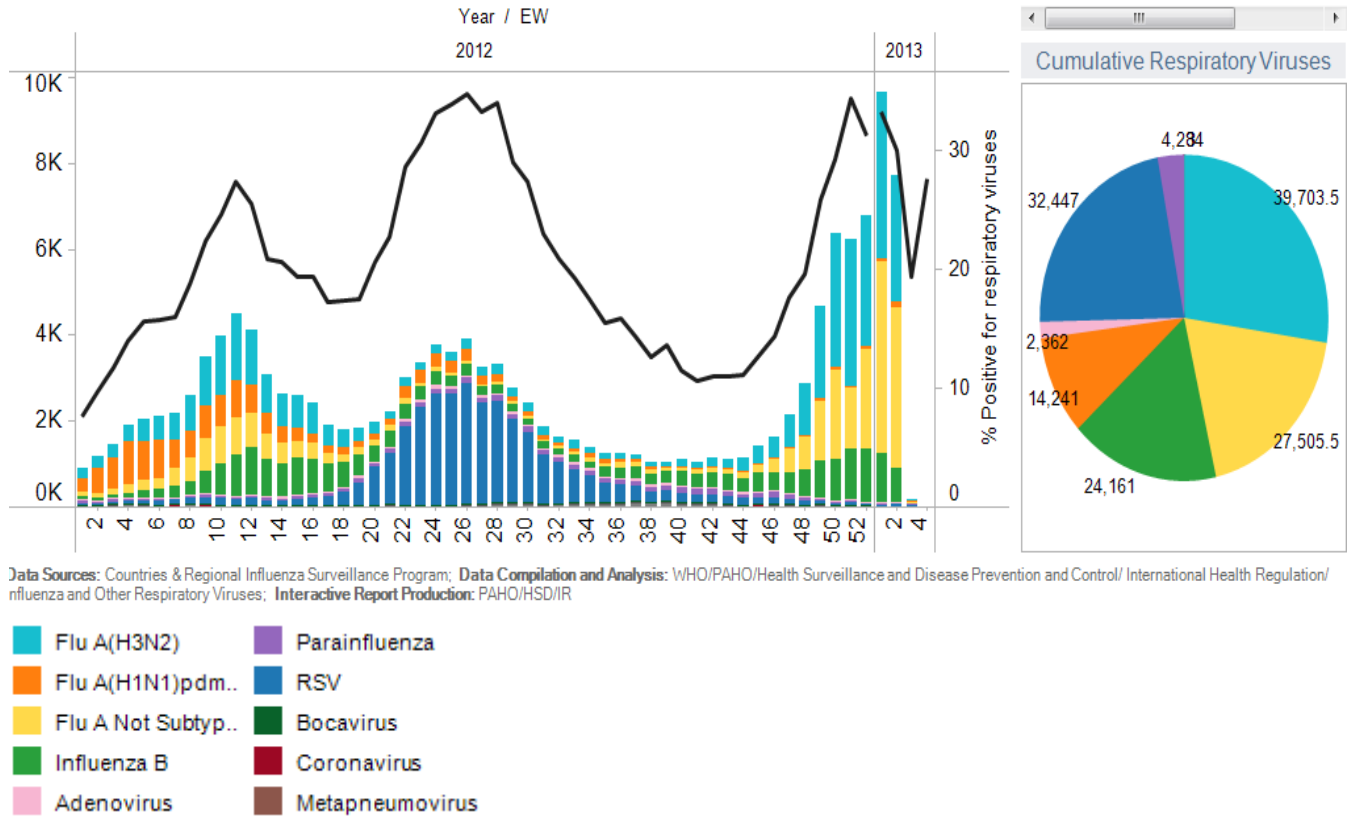
Toplum kökenli pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların %60'ı tipik bakterilerle oluşan enfeksiyonlar (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*), %45'i viral nedenler ve %23'ü karma bakteriyel + viral ajanlar ile ortaya çıktığı gösterilmiştir ²⁶ (Tablo 1). İnsanlar solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bakteriyel ve viral etkenler için çoğunlukla tek kaynaktır. Birçok olguda bulaş, kaynak olgu ile ev içi yakın temas sonucu enfekte damlacıkların inhalasyonu yoluyla gerçekleşir. Kontamine yüzeylerle direkt temas, viral etkenlerle, özellikle respiratuvar sinsisyal virüs (RSV) bulaşında önemlidir ^{27, 28}.

Tablo 2.2: Çocuklarda toplumda gelişen pnömoninin sık görülen etkenleri.

Yaş	Etken
Doğum – 3 hafta	B grubu streptokok Gram-negatif enterik basiller Sitomegalovirüs <i>Listeria monocytogenes</i> Herpes simpleks virüs <i>Treponema pallidum</i> Genital <i>Mycoplasma</i> ve <i>Ureoplasma</i>
3 hafta – 3 ay	<i>Chlamydia trachomatis</i> Respiratuvar sinsisyal virüs (RSV) Parainfluenza virüsler (PIV), özellikle tip 3 <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Bordetella pertussis</i>

3 ay – 5 yaş	RSV, PİV, influenza, insan metapneumovirüsü, adenovirüs, rinovirüs <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
5 – 14 yaş	<i>M. pneumoniae</i> <i>Clamydophila pneumoniae</i>

Bakteriyel pnömoniler her mevsimde görülmesine karşın en sık kış ve ilkbahar aylarında görülür. Viral pnömoniler ise mevsimsel bir dağılım gösterirler. Tüm dünyadaki respiratuvar virüslerin sürveyans sonuçlarının Şekil 1’de gösterdiği gibi sonbahar ve erken kış döneminde görülme sıklıkları artmaktadır ²⁹.



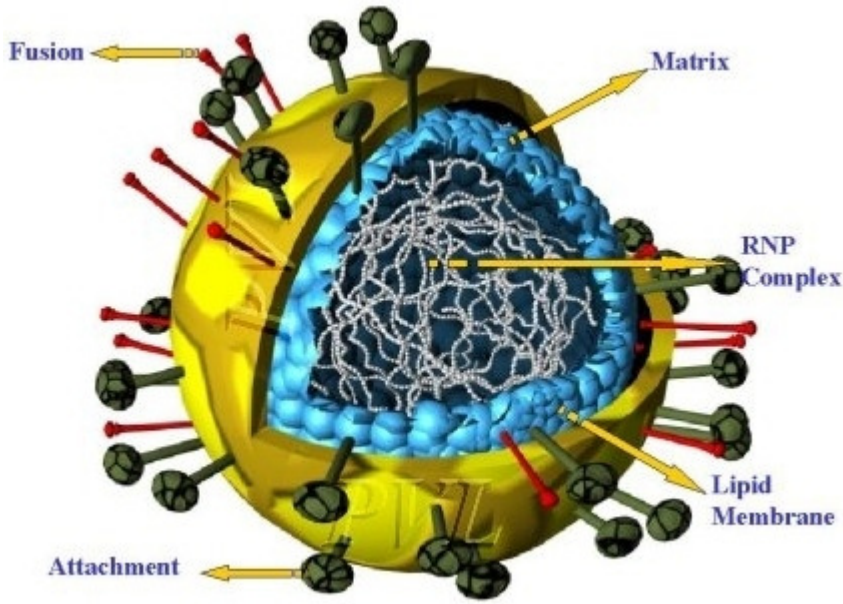
Şekil 2.1; İnfluenza ve diğer respiratuvar virüslerin 2010-2012 sürveyans sonuçları²⁹

Virüsler tek başına çocukluk çağı ASYE'lerinin %14-35'inden sorumludur. 2 yaş altında % 80, 2-5 yaşta %58, 5 yaş ve üzerinde % 37 oranında saptanır ³⁰. Viral etkenler arasında RSV sıklıkla saptanmakla beraber; hMPV, PIV1-3, influenza virüs A ve B, adenovirüsler, rinovirüsler ve enterovirüsler de görülebilir.

2.2.1 Respiratuvar Sinsisyal Virüs

Respiratuvar sinsisyal virüs (RSV), ilk kez 1956 yılında halsizlik, burun akıntısı ve nezle şeklinde solunum yolu hastalığı olan bir şempanzeden izole edilmiştir. Bu yeni ajan, ilk önce şempanze koriza ajanı [chimpanzee coryza agent (CCA)] olarak adlandırılmıştır. Kısa süre sonra, bebeklerde bronkopnömoni ve krup etkeni olarak aynı virüs izole edilmiştir. Bu tarihlerde yapılan seroloji çalışmalarında, çocukların birçoğunun 4 yaşına kadar bu virüs ile enfekte oldukları gösterilmiştir. Hücre kültüründe ürediğinde sinsisyal sitopatik değişiklikler oluşturduğundan “respiratuvar sinsisyal virüs” olarak adlandırılmaktadır ^{31, 32}.

RSV, Pneumovirinae alt grubuna aittir. RSV kızamık, kabakulak, parainfluenza ve yakın zamanda keşfedilen Nipah ve Hendra virüslerin de dahil olduğu Paramyxoviridae virüs ailesinde yer almaktadır. Pleomorfik RSV virionu konak plazma zarından kaynaklanan bir viral zarf ile çevrili nükleokapsid yapısından oluşmaktadır. Viral nükleokapsidi 11 proteini kodlayan tek zincirli negatif-sense RNA genomu ve kodladığı viral proteinlerden oluşur. Bu proteinler RNA-bağımlı RNA polimeraz kompleksi (nükleoprotein (N), fosfoprotein (phosphoprotein, P), büyük polimeraz protein (large, L), iki düzenleyici protein (M2-1, M2-2), virüs yapısında önemli olan matriks (M) proteini, üç yüzey yapışma (fusion, F) glikoproteini, glikozillenmiş (G) tutunma proteini, kısa (short) hidrofobik (SH) protein, yapısal olmayan (nonstructural, NS-1, NS-2) proteinleri olarak sıralanabilir ³³ (Şekil 2).



Şekil 2.2: RSV virion yapısı.

Viral yüzey F ve G glikoproteinleri integral membran proteinleri olup konak nötralizan antikorlarının hedefidirler ve virüsün bulaştırıcılığında ve patogeneğinde önemlidir. G-proteini virüsün hedef hücreye tutunmasında rol oynar ve genetik ve antijenik olarak en değişken yapıdaki RSV proteindir. F yapışma (füzyon) proteini virüsün konak hücrenin plazma zarı ile birleşmesini ve içine girişinde görev alır. RSV F-proteini ayrıca, yanyana birkaç hücrenin plazma zarlarının birleşmesiyle meydana gelen ve sinsisya olarak adlandırılan çok çekirdekli hücre yapılarının oluşumundan sorumludur.

Günümüzde farklı araştırmacılar, RSV'nin yapısal proteinlerine karşı monoklonal antikorlar kullanarak virüsün iki majör antijenik grubunu tanımlamışlardır. Subtip A (Grup 1) ve Subtip B (Grup 2). Bu bulgu, aşı gelişimi ve hızlı tanıda monoklonal antikorların kullanımı için RSV immünolojisinin anlaşılmasında çok önemlidir ³⁴. Subtip A ve B arasında özellikle glikoprotein G bakımından çok çarpıcı antijenik farklılık saptanmıştır. A ve B suşları arasındaki G proteini aminoasit homolojisi %53, antijenik akrabalık ise yalnızca %5 olarak tanımlanmıştır ³⁵.

RSV, çevresel değişikliklerden en çok etkilenen virüslerdendir. Beş dakika süreyle 55°C'de maruziyet sonrası RSV'nin sadece %10'u canlı olarak kalır. Oda ısısında 48 saat sonra % 10 enfektivite, +4 °C'de 7 gün sonra enfektivitenin % 1'i kalır. Her dondurma-çözdürme sonrası RSV enfektivite titresi yaklaşık olarak % 90 etkilenirken, RCV zayıf asit

ortam ve optimal 7.5 pH'da dayanıklıdır ³⁶. Virüs; eter, kloroform ve çeşitli deterjanlarla (%0.1'lik sodyum deoksikolat, sodyum dodesil sülfat ve triton X-100) çabuk inaktive olur. RSV'nin saklanması, alkol-kuru buz karışımı veya gliserin ya da sükröz eklenerek hızlı dondurma yöntemleri kullanılabilir. RSV'nin canlılığı kısmen ortamın nemine de bağlı olup hastanın solunum yolu salgılarında bulunan RSV, oda sıcaklığında gözeneksiz yüzeylerde (masa, stetoskop vb.) 3-30 saat canlılığını sürdürebilirken, gözenekli yüzeylerde (giysi veya kâğıt gibi) canlı kalma süresi 1 saatten azdır. Ellerde de RSV'nin enfektivitesi kişiden kişiye değişmekle beraber genellikle 1 saatten azdır ³⁷.

RSV tüm dünyada sütçocuğu ve küçük çocuklarda bronşiyolit ve pnömoninin en yaygın sebebidir. RSV dünyanın her yerinde bulunabilen, her yıl kış ve ilkbahar başında salgınlar yapan bir virüstür. Salgınlar genellikle sonbahar sonu-ilkbahar başı arasında 4 ay sürer. Bu dönem RSV mevsimi olarak adlandırılır ³⁸.

RSV ile primer enfeksiyon genellikle 2 yaş altındaki çocuklarda ortaya çıkar, bebeklerin 2/3'ü yaşamın ilk yılında enfekte olur, %95'i 2 yaşına kadar seropozitif hale gelir ve erişkinlerin %100'ünde seropozitiflik saptanır ³⁹. 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 ve nörolojik ve metabolik problemi olan çocuklar RSV için yüksek risk taşırlar ⁴⁰.

RSV ile her yaşta tekrar enfeksiyon geçirilebilir. Reenfeksiyon genellikle semptomatiktir ve üst havayolu hastalığı şeklindedir. Reenfeksiyon kişide var olan RSV'ye özgü nötralizan antikorlara rağmen gelişir. Başka sağlık sorunu bulunmayan yetişkinlerin yaklaşık yarısı, geçirdikleri çok sayıdaki RSV enfeksiyonuna rağmen reenfekte olabilirler.

RSV'nin bilinen tek rezervuarı insanlardır. Bulaş sıkı temas koşulları altında ortaya çıkar. Kontamine sekresyonlar yoluyla direk yayılımın, hava ile taşınan damlacıklar yoluyla bulaşmadan daha önemli olduğu gösterilmiştir. Labil bir virüs olmasına rağmen ellerde 30 dakika ve bazı çevresel yüzeyler üzerinde birkaç saat yaşayabilir. Viral yayılım süresi 3-8 gündür, ancak küçük bebekler ve immün sistemi baskılanmış kişilerde 3-4 haftaya kadar uzayabilir. İnkübasyon süresi 2-8 gün arasında değişir, en sık olarak 4-6 gündür. Bir çalışmada yaklaşık 2,500 metrelik rakımın RSV'ye bağlı hastaneye yatış için orta düzeyde arttırıcı bir faktör olduğu gösterilmiştir ⁴¹.

Hastanede RSV yayılımını önlemek için el hijyeni, hastalara temas ve damlacık izolasyonu yapılması, eldiven, önlük, maske ve gözlük kullanılması gibi önlemler alınabilir.

RSV için hızlı tanı testleri hastaların erken saptanması ve hastane kaynaklı enfeksiyonun önlenmesinde oldukça yararlıdır. Ne yazık ki hızlı tanı testleri virüsün daha az olduğu, hastalığı erken ve geç dönemi ile asemptomatik hastaları saptamada yetersiz duyarlıktadırlar. RSV'nin bulaşı için az miktarda virüs bile yeterlidir. Bu nedenle hastanede yatan enfekte hastaların izolasyonu sadece RSV antijen testinin negatif kalmasına dayanılarak sonlandırılmamalıdır.

RSV, sıklıkla diğer solunum yolu patojenleri ile birlikte görülür ve salgınlarına katkıda bulunur. RSV'ye bağlı üst solunum yolu enfeksiyonunun ardından sık olarak bakteriyel otitis media görülür. Diğer yandan komplike olmayan RSV bronşiyoliti ve pnömonisinde antibiyotik kullanımının hastalık seyrini değiştirmedığı gösterilmiştir. RSV ve influenza virüs salgınları invaziv pnömokok hastalığının en fazla görüldüğü dönemle aynı zamanda ortaya çıkmaktadır ⁴². Pnömokok konjuge aşısı ile ilgili çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmaya göre, RSV dahil yedi solunum virüsünün yaptığı viral pnömoni tanısıyla hastaneye yatış ihtiyacı, aşıya bağlı olarak azalma göstermiştir. RSV enfeksiyonunun invaziv pnömokok hastalığına etkisi tam olarak bilinmemektedir ve ileri araştırmalar gereklidir.

RSV nazofarenks epitelinde hızla çoğalır, solunum salgılarıyla alt hava yollarına yayılır ve bağışıklığı sağlam olan konakta solunum yolunda sınırlı kalır ⁴³. Monosit ve makrofajlar da enfekte olur ve baskılanmış konakta hastalığın yayılımından sorumlu olabilirler. RSV bronşiyolitinde peribronşiyal lenfosit infiltrasyonu, ödem, bronşiyol epitelinde çoğalma ve nekroza gidiş görülür. Dökülen epitel ve mukus bebeklerin küçük bronşiyol lümenini tıkar ve ortaya çıkan pulmoner hava akımındaki direnç, toraks basınçlarının en yüksek olduğu ekspiryumda en fazla olur. Kısmi hava yolu tıkanıklığı, ekspiryumda artmış direnç nedeniyle hava hapsi ve aşırı havalanma ile sonuçlanır. RSV bronşiyal siliyer yapıya önemli derecede zarar verir ve böylece debrisin temizlenmesi bozulur. Buna rağmen bronşiyolitli hastaların akciğer doku örneklerinde immün-floresan yöntemle bakılan RSV antijen testinde az sayıda epitel hücresi pozitif saptanmıştır. Sağlam konakta viral saçılım hastaneye başvurunun ardından azalma göster. İmmün baskılanmış bireylerde ise RSV atılımı aylarca devam edebilir.

Patolojik değişiklikler hem viral sitopatik etkiye, hem de konağın immün yanıtına bağlıdır. Konağın RSV'nin respiratuvar sistemde replikasyonunu sınırlama ve elimine etme kapasitesi, hastalığın şiddetini düzenler. RSV enfeksiyonuna karşı hücresel ve humoral

immün yanıtlar enfeksiyondan iyileşmede önemli olmasına rağmen, patogeneizde ve geç sekellerde de rol oynayabilir;

- **RSV spesifik IgE'nin rolü:** RSV'nin neden olduğu bronşiyolitten sonra %22-76 oranında tekrarlayan hışıltı atakları görülmektedir. Hışıltılı bebeklerin nazofarengeal sekresyonlarında RSV spesifik IgE %45 oranında saptanırken, hışıltısı olmayanlarda saptanmamıştır. Ayrıca pik RSV titresi, hastalığın şiddetinin objektif bir göstergesi olan hipoksinin şiddetiyle korele bulunmuştur⁴⁴.

- **Hücrel immün yanıtın rolü:** Yapılan bir çalışma sonucunda bronşiyolitin hücrel immünitinin aktivasyonunu izlediği, hışıltının bir Th-2 yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnsan ve farelerde glikoprotein G'yi (RSV tutunma proteini) tanıyan RSV-spesifik T helper hücreler, Th-2 CD4 pozitif hücrelerdir. Bu hücreler primer olarak IL-4, IL-5, IL-10 yaparlar. İnterferon- γ yapımları ise çok azdır veya hiç yoktur. Etkili bir antiviral yanıt ise, Th-1 tipi bir yanıt ve efektif bir sitotoksik T hücre popülasyonunun varlığını gerektirir. Bundan dolayı glikoprotein G'yi tanıyan CD4 pozitif Th-2 hücrelerinin aktive olduğu bir durumda hışıltı ortaya çıkmaktadır. Th-2 T hücre popülasyonları, hem fiziksel temas sağlayarak, (CD40/CD40 ligand karşılıklı ilişkisi) hem de IL-4 yapımı yoluyla B hücrelerinin IgE yapımını sağlar. Yani RSV ile enfeksiyon, RSV'ye karşı Th-2 yanıtının bir sonucu olarak RSV-spesifik IgE yapımını indüklemektedir^{45, 46}. Bu mekanizmalara göre; RSV enfeksiyonu ile birlikte ve enfeksiyonun sonrasında ortaya çıkan hışıltı, Th-2 tipi hücrel immün yanıtla ilişkili iken, RSV'ye karşı immünitinin gelişmesi ve enfeksiyondan iyileşme büyük oranda, F glikoprotein–spesifik sitotoksik T lenfositlerin aracılık ettiği hücrel immün yanıtla bağlıdır³⁷.

- **Lökotrien C4 (LC4) ün rolü:** LC4 astımda hava yolu hiperreaktivitesinde majör rol oynayan potent bir düz kas konstriktörü ve mukus yapımı uyarıcısı olan kimyasal bir medyatördür. LC4, RSV bronşiyolitli bebeklerin nazofarengeal sekresyonlarında, RSV üst solunum yolu enfeksiyonu olanlarınkinden daha fazla oranda ve miktarda bulunmuştur. LC4, RSV-IgE yanıtı olanlarda, olmayanlardan daha fazla oranda bulunmuş ve LC4 konsantrasyonları, RSV-IgE yanıtı ile direk olarak kolerasyon göstermiştir⁴⁴.

- **Alveolar makrofajların rolü:** In vivo çalışmalarda makrofajların da RSV ile enfekte olduğu, enfeksiyöz virüsü çoğalttığı ve klas II HLA-D2, IL-1 β ve TNF- α proteinlerini birlikte eksprese ettiği, böylece akciğer immün yanıtını ve RSV'nin neden olduğu doku hasarını düzenlediği gösterilmiştir.

- **RSV'nin akciğerde kronik olarak kalması ve kronik hava yolu enflamasyonunu uyarması:** Kobaylarda inokülasyondan 60 gün sonra RSV genomik RNA ve proteininin

akciğerde bulunduğu ve bunun histopatolojik olarak bronşiyoler nötrofil infiltrasyonunun daha fazla olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ⁴⁷.

- **Sürfaktanın rolü:** Akut bronşiyolitli bebeklerin bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında sürfaktan protein-A ve desatüre fosfotidil kolin düşük bulunmuş ve sürfaktan eksikliği veya disfonksiyonunun havayolu obstrüksiyonunu arttıracak ileri sürülmüştür. Bronşiyolitte bronkodilatör tedaviye yanıtın her zaman iyi olmaması ve prematüre doğanlarda hastalığın daha ağır seyretmesinin de bu görüşü desteklediği düşünülmüştür ⁴⁸.

RSV enfeksiyonunun yol açtığı solunum yolu hastalıkları tabloda verilmiştir (Tablo 3). RSV hastalığı 3-5 gün süren kuluçka döneminin ardından bebeklerde burun akıntısı, konjesyon ve bazen ateş şeklinde üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde başlar. Bu durumdaki bebeklerin yaklaşık %50'sinde öksürük, hışıltı, hafiften hayatı tehdit eden ağır solunum yetersizliği ve siyanoza kadar değişebilen alt solunum yolu hastalığına ilerler ⁴⁰. Bronşiyolit geliştiğinde burun kanadı solunumu, interkostal çekilme, ekspiryumda uzama şeklinde dispne bulguları ve dinlemekle akciğerlerde hışıltı ve krepitasyonlar vardır. Akciğer grafisinde özgün olarak aşırı havalanma peribronşiyal kalınlaşma ve atelektazi görülür. Bunun dışında radyolojik olarak havayollarında konsolidasyonun saptandığı pnömoniye de –ki bazen hışıltı olmadan sadece pnömoni şeklinde rastlanılabilir ⁴⁹.

Tablo 2.3: Değişik yaşlarda RSV klinik bulguları.

Yaş Dönemi	Klinik Bulgular
Sütçocukluğu	Bronşiyolit Pnömoni Krup Apne Üst solunum yolu enfeksiyonu Otitis media
Büyük çocuk / yetişkin	Üst solunum yolu enfeksiyonu Bronşit Pnömoni (yaşlıda) Astım atağı

RSV ile enfekte bebeklerin %20'ye yakını apne yaşayabilir. Apne önceden solunum semptomları ortaya çıkmadan da gelişebilir. Prematüreler, 6 haftalıktan küçük bebekler ve ağır hipoksehide olanlar apne açısından en yüksek risk taşırlar. RSV ani bebek ölümünün bir nedeni değilse de bu sendromdaki bazı bebeklerde RSV enfeksiyonu bulgularına rastlanmıştır. RSV bronşiyoliti ile ilgili olarak nöbet ve akut ensefalopati komplikasyonu bildirilmiştir⁵⁰.

RSV'ye bağlı ASYE olan çocuklarda tanı, klinik ve epidemiyolojik bulgular temel alınarak konulur. Ancak kesin tanı, hastaların solunum yollarından alınan örneklerden hücre kültürü ve shell-vial testleri ile virüsün izolasyonu ile veya direkt floresan test (DFT) ve Enzym-linked Immunosorbent Assay (ELISA) gibi hızlı tanı testleri kullanılarak virüsün antijen yapısının gösterilmesi ile konulmaktadır⁵¹. RSV genomunun saptandığı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile de virüsün direkt tanısı mümkündür.

RSV ile oluşan ASYE'lerinin tedavisinde destekleyici tedavi çok önemlidir ve hastaların çoğunda tek başına yeterlidir. Hipoksik olan bebeklere nemli oksijen verilmesi gerekir. Beslenme güçlüğü ve takipne nedeniyle olan kayıplar dikkate alınarak intravenöz yolla hidra yonun sağlanması önemlidir.

Nebulize alfa ve beta adrenerjik reseptör agonistleri bronkodilatasyon sağladıkları için yaygın olarak tercih edilmektedirler. Her ne kadar tecrübeyle oksijenasyonda ve klinik durumda kısa süreli düzelme sağlamakta olduğu bilinse de, hastalığın süresi ve şiddetine olan etkileri açık değildir. Beta-agonistlerin bronşiyolitte kullanımıyla ilgili Cochrane sistematik analiz derlemesi ve randomize klinik çalışmaların bir meta-analizine göre etkisi az bulunmuştur⁵². Alfa-adrenerjik reseptör uyarımı interstisyel ve mukozal ödemi azaltmaktadır; diğer yandan alfa- ve beta- adrenerjik etkiye sahip olan epinefrin nebül uygulaması çelişkili sonuçlanmış olduğundan RSV bronşiyolitindeki rolü belli değildir⁵³.

Kortikosteroid uygulaması viral saçılımı uzatabilir ve rutinde önerilmez⁵⁴. Sisteinil lökotrien antagonisti ve anti-inflamatuvar ajan olarak montelukastın RSV bronşiyolitinde kullanımı henüz araştırılmaktadır.

Ribavirin RSV çoğalmasını durduran sentetik guanosin nukleosid analogu olarak RSV'nin yol açtığı alt solunum yolu enfeksiyonları spesifik tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (Food and Drug Administration, FDA) onayladığı tek ilaçtır. Bağışıklık sistemi normal hastalarda RSV enfeksiyonu için aerosolize ribavirin tedavisinin

oksijenasyonu düzelttiği ve kısa süreli klinik yanıt sağladığı gösterilmiş, ancak hastanede yatış süresi ve mekanik ventilasyon ihtiyacında azalma kaydedilememiştir ⁵⁵. Klinik çalışmalardaki farklı sonuçlar, yüksek ilaç maliyeti ve sağlık çalışanlarına toksik etkilerinden dolayı bağışıklığı sağlam çocukların RSV bronşiyoliti tedavisinde ribavirin endike değildir. İmmün baskılanmış çocuklar sağlam çocuklara göre daha fazla viral yüke sahip olup daha uzun virüs yayarlar. Kontrollü prospektif çalışmalar bulunmamakla birlikte, ribavirin tedavisinin kemik iliği ve organ nakli yapılan veya ağır klinik tabloda olan hastalara daha etkili olabileceği belirtilmektedir.

Hastane ortamında duyarlı ve baskılanmış hastaların ağır RSV hastalığından korunmasında dikkatli enfeksiyon kontrolü çok önemlidir. Yüksek RSV nötralizan aktiviteye sahip insan kaynaklı intravenöz immünglobulin (RSV-İVİG, RespiGam®) preparatının uygulaması sonrası RSV'ye bağlı hastane yatışlarının belirgin şekilde azaldığının ortaya konmasıyla, RSV'de pasif immünoprolaksiyle başarı elde edilmiştir. Bu ürün ilk olarak 1996 yılında ağır RSV hastalığı için risk altında olan çocuklara kullanım onayı almıştır. Fazla miktarda infüzyon hacmi ve daha önemlisi içerdiği antikorlar nedeniyle çocukluk aşırılarıyla etkileşim potansiyeli gibi sebeplerden dolayı immünoprolakside RSV'ye özgü monoklonal antikor kullanımı geriye itilmiştir. 1998 yılında humanize fare monoklonal antikor olarak palivizumab (Synagis®) etkinlik ve güvenlik çalışmalarına dayanarak RSV profilaksisinde kullanım onayı almıştır ⁵⁶. Palivizumab RSV mevsimi boyunca aylık olarak (en çok 5 doz) kas içine enjeksiyon şeklinde şu gruptaki yüksek riskli hastalara önerilmektedir: gestasyon haftası 32. haftanın altındaki prematüreler, kronik akciğer ve ciddi doğumsal kalp hastaları, gestasyonu 29-32. hafta arasında olup RSV mevsimi sırasında altı ayın altında olan bebekler, RSV için başka önemli risk taşıyan 32-35 haftalık prematüreler ⁵⁷.

İmmün sistemin RSV patogeneziindeki rolü 1966-1967 yıllarında yapılan, 2 ay ile 9 yaş arası çocukların alındığı ve formalinle inaktive edilmiş RSV aşısının (lot 100) kullanıldığı bir klinik çalışmada ortaya konmuştur. RSV aşısının yapıldığı çocuklar, parainfluenza aşısı yapılan çocuklarla kıyaslandığında aşıya rağmen bir sonraki RSV enfeksiyonuna karşı korunamamışlardır. Dahası, RSV aşılı çocukların %80'inin, kontrol grubundakilerin ise %5'inin hastaneye yatması gerekmiştir. RSV aşısı yapılan iki çocuk da sonradan alınan doğal RSV enfeksiyonu sırasında ağır solunum yetersizliğiyle kaybedilmişlerdir ⁵⁸. Postmortem incelemelerde, solunum yolu yapılarında immün patolojik hastalığı gösteren yoğun inflamatuvar inflamasyon olduğu tespit edilmiştir. Bu aşı çalışmasında görülen yoğun RSV

hastalığını açıklamaya çalışan çok sayıda immün mekanizma ileri sürülmüştür ⁵⁹. Genel olarak, formalinle inaktivasyonun kötü yönde etkili T-lenfosit inflamasyonunu uyaran antijenlerin immünojenisini bozmadığı, ancak koruyucu nötralizan antikor oluşmasını uyaran antijeni değişikliğe uğrattığı düşünülmektedir. Böylece çocuklar virüsle tekrar ortaya çıkan enfeksiyonda hafif bir seyir yerine daha da şiddetli inflamatuvar durum yaşamaktadırlar. Yaşanan bu trajedi daha sonraki RSV aşısı çalışmaları çabaları için de hayal kırıcı olmuştur.

RSV'nin esas kontrolünü sağlayabilmek güvenilir ve etkin bir aşığı gerektirmektedir. Nonreplik RSV protein aşısı, hastalığı ağırlaştırdığı için ve ne yazık ki zayıf immünojenitesi dolayısıyla sorunludur. Bunun yanında RSV protein aşısı altta yatan hastalığı veya ileri yaşı dolayısıyla, ağır RSV hastalığı için risk altında olan ve daha önceden RSV geçiren büyük çocuklar ve erişkinlerde yararlı olabilir.

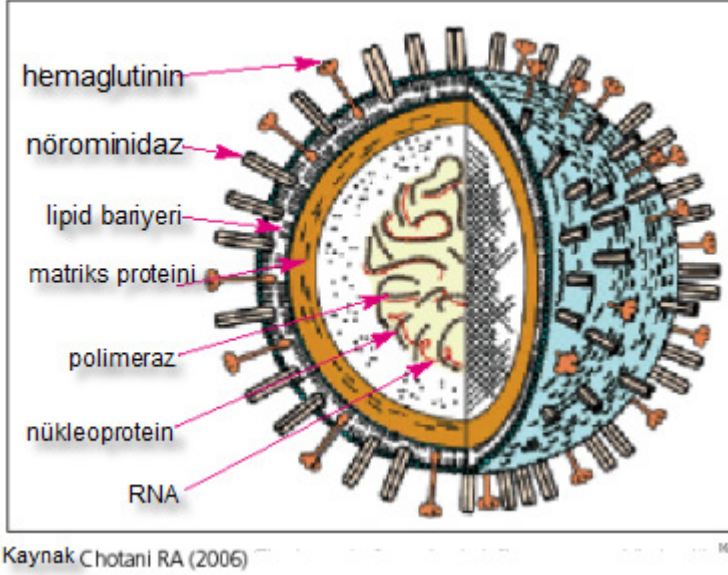
Canlı atenüe intranazal RSV aşısının hastalığın şiddetlenmesine ve intranazal uygulandığı için anneden gelen RSV antikorlarıyla etkileşime yol açmayacağı öngörülmektedir. Bu tür bir aşıyla ilgili çalışmalar ikinci doz aşısı uygulandığında viral çoğalmanın azaldığı yönündedir. Atenué aşısı adayları halen araştırma aşamasındadır.

2.2.2 İnfluenza Virüsü

İnfluenza virüs enfeksiyonları en sık gözlenen viral enfeksiyonlardır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl 100 kişiden 5-15'i bu hastalığa yakalanmakta ve yılda 250,000-500,000 ölüm olmaktadır ⁶⁰. Mevsimsel influenza olarak adlandırılan bu enfeksiyon özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda, 65 yaşın üzerindeki kişilerde ve altta yatan kronik hastalığı bulunan hastalarda yüksek oranda atak hızına, komplikasyonlara ve ölüm oranlarına neden olur. Çalışmalar göstermiştir ki her yıl üç yaş altı 1000 çocuktan 179'u influenza enfeksiyonu olmakta ve 95'i poliklinik kontrolüne, 27'si acil polikliniğe getirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde bile bu çocukların % 6-9'una antibiyotik reçete edildiği, %40'ında ise influenzaya bağlı akut otitis media komplikasyonu geliştiği saptanmıştır. Grip döneminde %10-30 oranında artmış antibiyotik kullanımı yanında çocukların anne-babalarında ortalama 3.2 iş günü kaybı olmaktadır ^{61, 62, 63}.

İnfluenza Orthomyxoviridae ailesinden üç virüs tipinden (A, B veya C) biridir. Ortomiksovirüsler, negatif polarite gösteren tek zincirli, RNA virüsleridir. İnfluenza B ve C, influenza A ile karşılaştırıldığında çok daha hafif klinik tablolara neden olmaktadır, ancak

B'nin neden olduğu klinik tablo yine de aşının içerisinde yer almasına neden olacak kadar ciddi olabilmektedir.



Şekil 2.3: İnfluenza virüsünün yapısı.

Genetik materyalin dizi analizi tüm ortomiksovirüslerin aynı kökenden geldiği göstermektedir, kalıtsal özellikleri aktaran RNA, bir bütün şeklinde değil de segmentler halinde bulunmakta ve virüsler arasında segmentel genetik materyalin değişimine olanak tanımaktadır. Bu segmentlerin değişimi özellikle influenza A'da görülürken, ciddi değişimler influenza B'de gerçekleşmemektedir. Bu sıklıkla salgıların influenza A ile görülmesine neden olmaktadır. Bununla birlikte, morfolojik olarak, elektron mikroskopik incelemede influenza A ve B birbirinden ayıramaz, virüsler küresel veya filamentöz görünümde olabilir ve küresel yapıda olduklarında çapları 100 nm iken filamentöz halde, uzun eksenleri 300 nm'ye ulaşabilir.

İnfluenza A virüsleri 2 yüzey antijenine bağlı olarak iki alt gruba ayrılır; hemaglütinin (HA) ve nöraminidaz (NA). 3 hemaglütinin alt grubu (H1,H2,H3) ve 2 nöraminidaz (N1 ve N2) alt grubu insanlarda epidemi yapar. Bu antijenlere karşı antikor oluşması sonucu immünite gelişir. Yeni bir hemaglütinin veya nöraminidaz tipi ortaya çıkması ile oluşan ana değişiklikleri antijenik "shift" adı verilir. Alt gruplarda oluşan minör değişiklikler ise antijenik "drift" olarak adlandırılır.

İnsanlarda enfeksiyonlara neden olan influenza virüsü temelde üç hemaglütinin (H1, H2 ve H3) ve iki nöraminidaz (N1 ve N2) alt grubunu taşır, ancak son yıllarda kanatlılara ait HA'lerinde nadiren izole edildiği vakalar, bir diğer ifade şekli ile kuş gripi vakaları da tespit edilmiştir. Bu farklılık influenza virüsünün türe özgüllüğünü belirler, bu nedenle türler arasında influenza geçişi normal şartlarda olmaz, ancak, yapıdaki hızlı değişim zaman zaman türler arası bulaş ile sonuçlanabilir. Antijen tipleri ile bakıldığında 15 HA ve 9 NA tipinin doğada var olduğu gösterilmiştir. İşte bu farklı HA ve NA yapıların yan yana gelmesi sonucunda değişik kombinasyonlarda (> 400 kadar) virüs tipleri ortaya çıkmaktadır. Bu subtiplerin tamamı su kuşlarında bulunmaktadır; diğer bir tanımlamayla influenza A suşlarının doğal kaynağı su kuşlarıdır. İnfluenza A ile kıyaslandığında çok daha az oranda değişkenlik gösteren influenza B virüsü özellikle insandan, ender olarak foklardan; C tipi ise insan, köpek ve domuzlardan izole edilmiştir. Her ne kadar çeşitli kanatlıların, influenza A suşlarının gerçek rezervuarları oldukları kabul edilirse de, kanatlılardan insanlara direkt bulaş ender olarak bildirilmiştir. Örneğin 1997 yılında Hong Kong'da ortaya çıkan ve milyonlarca tavuğun imhasını gerektiren salgın sırasında, çiftliklerde çalışan 18 bakıcının enfekte olduğu ve bunlardan altısının kaybedildiği bildirilmiştir. Söz konusu tablodan sorumlu olan H5N1 suşları ile bu güne dek bildirilen insan olgusu sayısı 267 ile sınırlıdır. Buna karşılık direkt bulaş açısından ciddi bir kaynak oluşturmayan kanatlıların, epidemiyolojik açıdan önemli oldukları; özellikle göçmen kuşların belirli dönemlerde kıtalar arası hareketleri ile influenza suşlarının evrensel yayılımında rol oynadıkları saptanmıştır.

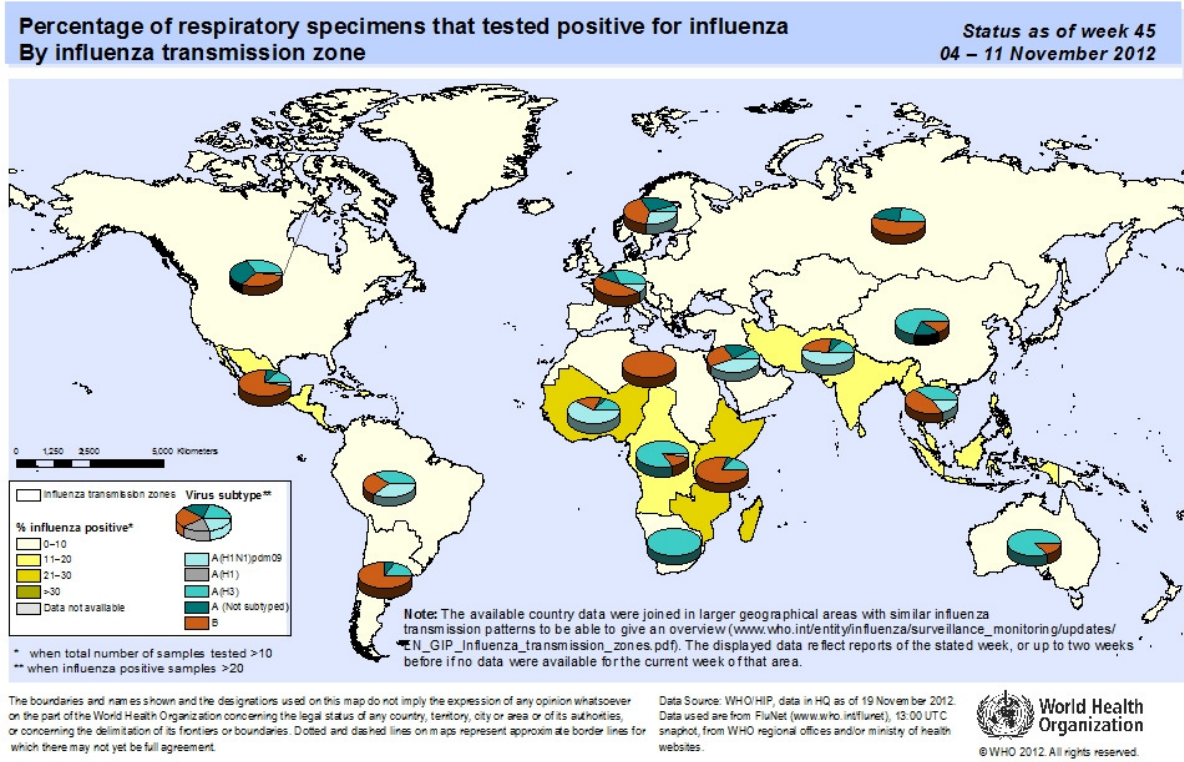
Hemaglütinin Subtipleri		Nörominidaz Subtipleri	
İnsan	Hayvan	İnsan	Hayvan
H1		N1	
H2		N2	
H3		N3	
H4		N4	
H5		N5	
H6		N6	
H7		N7	
H8		N8	
H9		N9	
H10			
H11			
H12			
H13			
H14			
H15			

Şekil 2.4: İnfluenza virüsünün insan ve hayvanda yer alan subtipleri.

İnfluenza kişiden kişiye direkt temas, damlacık, hava yoluyla veya kontamine sekresyonlarla bulaşır. Hastalarda özellikle semptomlar başlamadan önceki 24 saatte bulaştırıcılık çok fazladır ve semptomlar devamınca pozitifdir; genellikle hastalık başlangıcından 7 gün içinde azalır ama özellikle küçük bebek ve immün yetersizlik sendromu durumunda daha uzayabilir ⁶. İnfluenza virüsünün şiddetinden bahsederken iki ayrı noktayı vurgulamak gerekir. Birincisi virüsün ev sahibi için virölansı, ikincisi ise virüsün atak hızı bir diğer ifade şekli ile belirli sayıdaki kişide hastalığa neden olabildiği kişi sayısıdır. Bu açılardan değerlendirildiğinde bir pandemi milyonlarca kişiyi etkileyebilir ancak avirülandır. Yani çok hafif klinik tablolara neden olur. Diğer yandan şiddetli bir salgın ifadesi ile çok az kişiyi etkileyen, insandan insana bulaşın az olduğu ancak klinik tablo geliştiğinde hastane yatışlarına ve vakaların büyük kısmının ölümüne neden olabilen, kuş gribindeki gibi influenza salgınları olabilir.

İnfluenza tüm dünyada yaygın olarak görülmekle birlikte, yıllık atak hızı erişkinlerde %5-10, çocuklarda %20-30 oranında tahmin edilmektedir. Ilıman iklimi olan bölgelerde genellikle kış aylarında görülen mevsimsel bir hastalığa neden olmaktadır: kuzey yarımkürede Kasım-Nisan aylarında ve güney yarımkürede Nisan-Eylül aylarında etkili olmaktadır. Tropikal iklim şartlarında ise mevsimsel bir seyir yoktur, yağışlı dönemlerde sıklığı artmakla beraber tüm yıl boyunca dolaşımında olmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre Kasım 2012 itibarıyla tüm dünyadaki influenza dağılımı Şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 2.5: 45.Haftada dünyadaki influenza dağılımı.

20.yüzyılda 4 büyük influenza pandemisi olmuştur. 1918 yılında “İspanyol Gribi (H1N1)” salgınında 20-40 milyon kişinin, 1957 yılında “Asya Gribi (H2N2)” salgınında 1-4 milyon kişi, 1968 yılında “Hong Kong Gribi (H3N2)” salgınında 1-4 milyon kişinin öldüğü bildirilmiştir. 2009 yılı Nisan ayında Meksika’da başlayan pandemik influenza salgınında saptanan H1N1 virüsünün domuzda gerçekleşen insan, kanatlılar ve domuz influenza virüsleri arasındaki antijen değişimi sonucu oluşması nedeniyle bu virüs “domuz gribi” virüsü/ veya H1N1 olarak adlandırılmıştır. Salgın hızla tüm dünyaya yayılmış ve 11 Haziran 2009 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu salgının beklenen pandemi olduğunu ilan etmiştir. 23 Aralık 2009 itibarıyla tüm dünyada 11,500 civarında ölüm bildirilmektedir. Kasım-Aralık 2009 Türkiye verilerine göre influenza A H1N1 pandemisi döneminde ülkemizde hastaneye yatan hasta sayısı 13,111, yoğun bakıma yatan hasta sayısı 2721 ve ventilatöre bağlanan hasta sayısı 1161 olarak belirlenmiştir. Kasım 2009-Ocak 2010 verilerine göre ülkemizde grip nedeniyle başvuranların yataklı tedavi görme oranı %1.1, yoğun bakıma yatma oranı %0.2, ventilatöre bağlanma oranı %0.1 olmuştur⁶⁴. Aralık 2009 verilerine göre ülkelerin pandemik grip mortalite hızlarına bakıldığında Arjantin milyonda 15.24 ile ilk sırada yer almış, Kanada milyonda 11.95, İsrail 9.98, Şili 9.12, Avustralya 9.09 ile onu izlemiştir. Türkiye ise milyonda 5.77 mortalite hızı (415 kayıp) ile 11. sırada yer almıştır⁶⁵. Ülkemizde mortalite hızlarının

yaş gruplarına göre dağılımında en düşük hız 5-24 yaş (%4.5), en yüksek ise >65 yaş (%14.5) grubunda tespit edilmiştir.

İnfluenzanın türler arasında geçişi kuşlar ve domuzlar arasında; yakın zamanda atlardan köpeklere ve sporadik olarak da domuzdan insana geçişi olarak bildirilmiştir. Yakın dönemde kaydedilen H5N1, H9N2, H7N7 ve H7N3 virüslerinin insanlarda yaptığı enfeksiyonlardan sonra, influenza A virüsü de bir ara konağa ihtiyaç duymadan ve genetik yeniden yapılanma (reassortman) ile insan influenza gen segmentine sahip olmadan, doğrudan doğruya insanlara bulaşabilceği bilinmektedir ⁶⁶.

İnfluenza virüsüne bağlı hastalık tablosu hastanın yaşıyla ilişkilidir. Hayatın ilk 2 ayında influenza bakteriyel septisemiye taklit edebilir ve özellikle yenidoğanlarda apne sıkır ⁶⁷. Çocuğun yaşı küçüldükçe influenza hastalığı ile diğer solunum virüslerinin (RSV, adenovirüs, PİV) klinik durumu örtüşür. Beş yaş altındaki grupta enfeksiyona bağlı olarak genellikle ateş, üst solunum yolu enfeksiyonu ve laringotrakeobronşit vardır. Bu çocukların %10-50'sinde alt solunum yolu enfeksiyonu gelişir. Daha büyükler ve erişkinde ise ani başlayan yüksek ateş, titreme, baş, boğaz ve kas ağrısı, kırgınlık, iştahsızlık ve kuru öksürük gelişir ⁶⁸.

İnfluenzaya bağlı gelişen üst solunum yolu hastalığında kuru öksürük başlangıçtan 3-4 gün sonra en şiddetlidir ve diğer semptomlar düzelse de bir hafta daha devam eder. Boğaz ağrısı yakınması vardır ancak eksüdatif farenjit eşlik etmez. Burun akıntısı, gözlerde yanma, yaşarma ve fotofobi bulunabilir. İnfluenza krup sendromu PİV ile oluşana göre daha ağır bir tablodur; ateş daha yüksektir, solunum salgıları koyu kıvamlıdır, havayolu tıkanıklığı daha ağırdır ve bakteriyel süperenfeksiyon gelişebilir ^{69, 70}.

Bronkopnömoni genelde şiddetli değildir ve iyileşme tamdır. Öyküde ateş (genellikle >39°C), toplumda influenza salgını olması ve yakın zamanda aile içinde "grip-benzeri" semptomları olan birinin varlığı durumunda influenza pnömonisi diğer solunum virüsleri enfeksiyonlarından kolayca ayrılabilir. Başka sağlık sorunu olmayan çocuklarda nadiren influenza pnömonisi ölümcül olabilir.

Her yıl çocukların %3-5'i influenzaya bağlı otitis media geçirir ⁷¹. Çocuklarda kusma, karın ağrısı ve ishal erişkinlere göre daha sıkır. Sütçocukları ve küçük çocuklarda febril konvülziyona sebep olabilir.

Bakteriyel süperenfeksiyon influenzanın en sık görülen komplikasyonudur. Otitis media enfekte bireylerin %10-50'sinde görülür. Astımlı çocuklarda akut atak hatta “status astmatus” gelişebilir. İyileşme döneminde ateşin yükselmesi, balgamlı öksürük başlaması ve lobar konsolidasyon görülmesi, bakteriyel pnömoni ile komplike olduğunu gösterir. *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* ve grup A streptokoklar en sık saptanan bakteriyel etkenlerdir. Bu bakterilerin influenza enfeksiyonu sırasında konakta bulunması, viral HA'nın parçalanarak ortaya çıkmasını kolaylaştırır ve böylece influenzanın virülansı artmış olur⁷⁰⁻⁷².

İnfluenza A ve B enfeksiyonundan sonra nadiren miyokardit, miyozit, ensefalit, ensefalopati, transvers miyelit ve Guillain-Barré sendromu bildirilmektedir. Akut nekrotizan ensefalopati ani ateş yükselmesi, konvülsiyon ve hızlı komaya gidişle karakterize, radyolojik olarak bilateral talamustalarda nekroz ve beyin sapı tutulumunun olduğu, influenza enfeksiyonu ile ilişkili bir durumdur. Ağır nörolojik sekel veya ölümle sonuçlanan bu tablonun patogenezi belli değildir. Akut ensefalopati ve karaciğerin yağlı dejenerasyonu şeklinde ortaya çıkan Reye sendromu, influenza enfeksiyonu sırasında aspirinin kullanımının azalmasıyla sık görülmemektedir. İnfluenza A ve B solid organ ve kemik iliği nakli yapılanlarda önemli hastalık ve ölüm nedenidir.

Çocuklarda klinik bulgular kesin tanı için yeterli olmadığından, influenza tanısı laboratuvar incelemesiyle desteklenmelidir. İnfluenzanın spesifik tanısı gereksiz antibiyotik kullanımını engelleyerek antiviral tedavi verilmesini sağlar. Özellikle hastaneye yatan ve beraberinde başka sağlık sorunu olan hastalarda tanısız inceleme gereklidir. Viral kültür (yumurta veya hücre kültüründe) hastalığın ilk 72 saatinde (viral yayılımın maksimum olduğu dönem) alınmalıdır. Nazofarengeal sekresyon (sürüntü veya aspirasyon olarak) uygun transport besiyeri sonrası kültüre ekilir ve 2-6 günde viral kültür sonucu alınabilir. Viral kültür influenza tanısında altın standart olmasına karşın gerek sitopatik etkinin görülmesi gerek virüsün hemadsorpsiyon ya da hemagglütinasyon ile saptanması için 6-7 gün geçmesi gereklidir. Nazofarengeal örneklerde influenza A ve B antijenlerine yönelik hızlı tanı testleri kullanılabilir ancak kültüre göre duyarlılık (% 45-90) ve özgüllükleri (% 60-95) değişkendir. Bu testlerin de ilk 3 günde alınması uygundur, çünkü viral salınım bu zamandan sonra hızla azalır. Çift serum örneğinde artan titrenin saptandığı seroloji kompleman fiksasyon, hemagglütinasyon inhibisyon, nötralizasyon veya EIA yöntemleriyle bakılabilir^{5,6}. Dünya Sağlık Örgütü tarafından “İnfluenza virüsünün tanısına ve subtipinin belirlenmesine yönelik

PCR protokollerinin güncellenmiş ve uygun primer prob ve pozitif kontrolleri içeren “İnfluenza PCR Test Kiti” ulusal influenza merkezlerine gönderilmiştir. Bugün için ülkemizde referans laboratuvarlarda tanı nazofarenksten alınan sürüntü örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile konulmaktadır.

Çocuk ve adolesanların büyük kısmı komplikasyon gelişmeden hastalığı hafif şekilde geçirirler. Çocuklarda influenza destek tedavisinde yatak istirahati, bol sıvı almak, solunum yollarının nemlendirilmesi ve ateş, miyalji için asetaminofen gibi ajanların verilmesi önerilmektedir. Aileler hastalık hakkında bilgilendirilerek evde istirahat önerilmelidir.

Öneriler şu şekildedir;

- Öksürüp, aksırırken ağız/burun bir mendille kapatılmalı, mendil atılıp eller yıkanmalı.
- El hijyeni için su ve sabun kullanılmalı. Hasta kişi ellerini kurulamak için dokuma havlu değil, kâğıt havlu kullanmalıdır.

İnfluenza ilişki komplikasyonlar için klinik ve altta yatan hastalığa bağlı olarak risk altında olan çocuklar bilinmektedir. Bu hastaları tedavi ve gözlem için değerlendirmek gereklidir. Bu hastalar:

- Ciddi hastalık bulgularına sahip olanlar,
- Alt solunum yolu semptomlarına sahip olanlar,
- İki yaşından küçük çocuklar,
- Kronik hastalığa bağlı ilaç tedavisi altında olan ya da immünsüprese olan tüm çocuklar: Kronik akciğer (Astım dâhil), kardiyovasküler, böbrek, karaciğer, hematolojik, metabolik hastalık; Solunum yolu sekresyonlarını kontrol edemeyen hastalığı sahip olanlar ya da aspirasyon riski taşıyan hastalar; (NMR, spinal kord hasarı; epilepsi veya diğer nöromüsküler hastalıklar); İmmünsüpresyon, (medikal tedavi sonucu ya da HIV enfeksiyonu).

Hastaneye yatışı gereken ve influenza komplikasyonları açısından (yukarıda sıralamış olduğumuz risk faktörlerine sahip kişiler) artmış risk taşıyanlara tedavi verilmesi gerekir. İlk bir yaşta tedavinin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır^{72, 73}. Semptomların ilk 2 gününde ilaçların başlanması, tedavi başarısını arttırdığı bilinmektedir⁷⁴.

İnfluenza tedavisi için lisans almış M2 protein inhibitörleri (amantadin ve rimantadin) veya nöraminidaz inhibitörleri (zanamivir ve oseltamivir) (Tablo4) olarak sınıflandırılan dört antiviral ilaç bulunmaktadır. Amantadin ve rimantadin influenza B'ye etkili değildir. Son yıllarda influenza A(H3N2) virüsünde direnç artışı görülmesi, 2009 H1N1 virüsü dirençli olması nedeniyle artık kemoprofilakside önerilmemektedirler. Hem A hem B tip için etkili olabilen 2 nöraminidaz inhibitörü olan zanamivir ve oseltamivir verilebilir. Bu ilaçlar enfekte hücrelerde virüs salınımını engelleyerek etki ederler.

Tablo 2.4: İnfluenza enfeksiyonunda kullanılan antiviral ilaçlar.

Antiviral ilaçlar		Yaş (yıl)			
		1—6	7—9	10--12	13--64
Zanamivir	Tedavi, influenza A ve B	OD	10 mg (2 inhalasyon) 2 kere/gün	10 mg (2 inhalasyon) 2 kere/gün	10 mg (2 inhalasyon) 2 kere/gün
	Kemoprofilaksi, influenza A ve B	1-4 yaş için OD	10 mg (2 inhalasyon)	10 mg (2 inhalasyon)	10 mg (2 inhalasyon)
Oseltamivir	Tedavi,** influenza A ve B	Kg'a göre değişmekte**	Kg'a göre değişmekte**	Kg'a göre değişmekte** >40 kg = erişkin dozu	75 mg 2 kere/gün
	Kemoprofilaksi, influenza A ve B	Kg'a göre değişmekte††	Kg'a göre değişmekte††	Kg'a göre değişmekte†† >40 kg = erişkin dozu	75 mg/gün

OD = onaylı değil

- Zanamivir (GlaxoSmithKline Relenza --- inhale toz şeklinde) ≥7 yaş tedavi, ≥5 yaş Kemoprofilaksi için onaylıdır. Özel aracı tüp ile oral inhalasyon şeklinde kullanılmaktadır. Havayolu hastalığı olanlarda önerilmemektedir.
- Oseltamivir (Roche Pharmaceuticals Tamiflu --- tablet) ≥1 yaş üstü tedavi ve kemoprofilakside onay almıştır. 30-45-75 mg kapsül ve likit solüsyonu bulunmaktadır.

** ≥1 yaş ≤15 kg 2x30 m/g. >15 kg- 23 kg 2x45 mg/g. >23 kg- 40 kg, 2x 60 mg/g, >40 kg, 2x75 mg/g.

†† ≥1 yaş ≤15 kg 1x30 m/g. >15 kg- 23 kg 1x45 mg/g. >23 kg-40 kg, 1x 60 mg/g, >40 kg, 1x75 mg/g.

Trivalan aşı sonrası antiviral ilaç alımında immün yanıt etkilenmez iken canlı influenza aşısı sonrası 14 gün antiviral ilaç alınmamalıdır. Canlı aşının içindeki suşlar antivirallere duyarlıdır ve yetersiz aşı yanıtına neden olabilmektedir.

İnfluenza aşılarında, her yıl bir önceki yılda dünyada görülen suşların bu kombinasyonda olmasına dikkat edilir. Aşının uygulanacağı hemisferde dolaşımda olan influenza suşlarına etkili olacak şekilde aşı içeriği her yıl düzenlenmektedir. Bazı yıllar kuzey ve güney yarımkürede benzer antijenik yapıda influenza virüsü dolaşımda olabilmekle beraber her zaman aynı aşı bir yarımkürede etkili iken diğer yarımküre için kısmi koruyucu olmaktadır. Günümüzde mevsimsel influenza aşıları kuş gribine karşı koruyucu etkisi bulunmamaktadır.

İnaktif virüs aşısı: Grip aşısı üretiminde embriyolu tavuk yumurtaları (Hens yumurtası) kullanılarak üretilen virüs formaldehit kullanılarak inaktive edilir ve antijenleri elde edilir. Hücre kültürlerinde üretilip inaktif hale getirilen virüslerden de aşı üretimi yapılmaktadır (Şekil 1).

Aşı kas içi olarak yapılır. Aşı <9 yaşta ilk kez yapılıyorsa bir ay arayla o yıl için toplam 2 kez, daha önce yapılmışsa veya >9 yaşta yılda bir kez yapılır. 6-35 ay arasında 0.25 mL (yarım doz), >36 ayda 0.5 mL uygulanır. Aşının genellikle ilk 2 gün içinde gelişen; lokal ağrı (<13 yaş çocuklarda % 10 kadar) veya sistemik (ateş, miyalji, halsizlik gibi) yan etkileri olabilir. Aşı inaktif ve non-enfeksiyöz virüs içerdiğinden influenzaya yol açmaz. Aşının kontraendikasyonları: 6 aylıktan küçük çocuklar, orta-ağır ateşli hastalığı olanlar, tavuk veya yumurta proteinlerine karşı anafilaktik reaksiyon olanlar veya aşı içerisine karşı anafilaksi olanlar, aşı dozundan sonraki 6 hafta içinde Guillian-Barré Sendromu geçirenler olarak sıralanabilir.

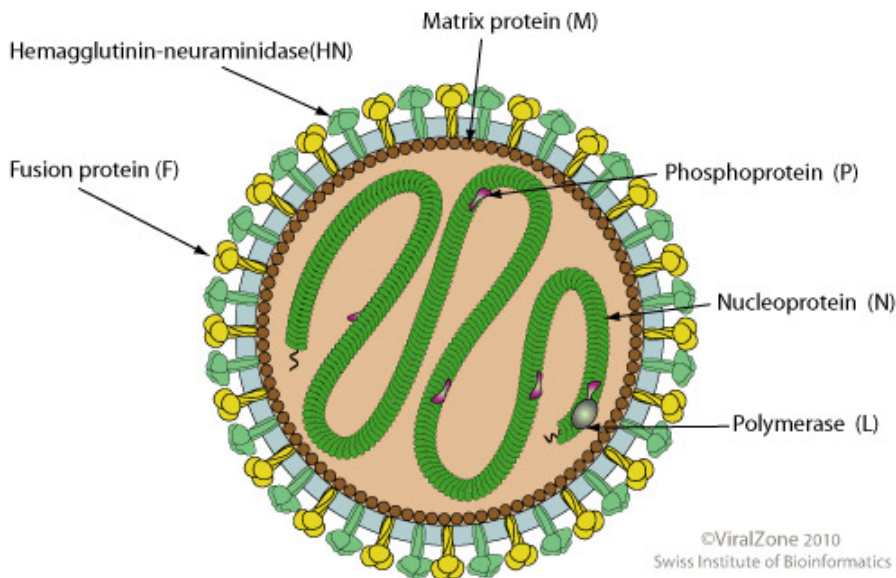
Attenüe (zayıflatılmış) canlı virüs aşısı: Bu aşıları elde etmek için virüsler doğal konakları olmayan hücreler içerisinde, olumsuz şartlarda üretilip daha sonra ikinci bir hücre kültürüne aktarılır ve tekrar çoğaltılırlar. Virüs olağan dışı hücre kültürü şartlarına artık hastalığa yol açamayacak kadar adapte olana kadar bu işlem sürdürülür. Ancak virüs bağışıklık cevabı oluşturma yeteneğini korur.

Aşı intranazal, her iki burun deliğine 0.25 mL olmak üzere bir defada toplam 0.5 mL uygulanır, <9 yaş çocuklarda (5-8 yaş) ilk kez uygulanıyorsa 6 hafta arayla iki kez uygulanır. On beş aya kadar olan daha küçük çocuklara da güvenle verilebileceğine yönelik çalışmalar olmasına rağmen şimdilik 5 yaş altında önerilmez. Başlıca yan etkileri burun akıntısı, burunda dolgunluk hissi, kusma, baş ağrısı, ateştir. Kontrendikasyonları ise; astım veya diğer kronik

akciğer hastalığı, kistik fibroz dâhil, hemodinamisi bozuk kardiyak hastalık, bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlar, HIV enfeksiyonu, hemoglobinopatiler, orak hücreli anemi, uzun süreli aspirin kullananlar (JRA, Kawasaki), kronik böbrek yetmezliği, kronik metabolik hastalık (Diyabet dâhil), solunum fonksiyonunu bozan veya sekresyonların kontrol edilemediği (nörolojik hastalıklar, spinal kord yaralanmaları, nöbet, nöromusküler hastalıklar) 2 yaşından küçük çocuklar, orta-ağır ateşli hastalığı olanlar tavuk veya yumurta proteinlerine karşı anafilaktik reaksiyon olanlar veya aşı içeriğine karşı anafilaksi geçirenler, aşı dozundan sonraki 6 hafta içinde Guillian-Barré Sendromu geçirenler ile gebeler oluşturmaktadır.

2.2.3 Parainfluenza Virüsü

Parainfluenza virüsleri Paramyxoviridae ailesine ait, pleomorfik zarflı RNA virüsleridir; RSV ile yakın konumdadırlar. Dört serotip (tip 1-4) PİV, tip 4'ün iki alt tipi PİV-4A ve PİV-4B) ve PİV-1 ve PİV-3'ün altgrup/genotipleri tanımlanmıştır. Bu serotip ve alt tipler önemli derecede serolojik çapraz reaktiftir. PİV'e ait tek zincirli negatif-sens nonsegmente genomu nükleokapsid protein kılıfıyla kaplıdır. Bu nükleokapsid protein ve beraberinde fosfoprotein ve büyük (large, L) proteinleri virüsün polimeraz aktivitesinden sorumludur. Viral zarf glikoproteinleri hemagglütinin-nöraminidaz (HN) ve füzyon (F) proteinleridir. HN hücreye yapışmadan sorumlu iken, F proteini virionun hücre içine girmesini sağlar. Hidrofobik matriks proteini ise glikoproteinler ve nükleokapsid arasındaki bağlantıları düzenler⁷⁵ (Şekil 6).



Şekil 2.6: Parainfluenza virüsünün yapısı.

PİV enfeksiyonları kış aylarında daha çok olmak üzere tüm dünyada mevsimsel dağılım gösterir.

İlk PİV enfeksiyonu genellikle yaşamın erken döneminde geçirilir; fakat PİV ve özellikle PİV-3, her yaş grubundaki bireylerden izole edilebilir ⁷¹. PİV Amerika’da 5 yaşın altındaki çocukların alt solunum yolu enfeksiyonlarının üçte birinden sorumludur ve viral ASYE nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda RSV’den sonra ikinci sıklıkta görülen virüstür ⁷⁶.

Parainfluenza virüs bir dizi solunum yolu hastalığına sebep olmaktadır: değişik çalışmalara göre tüm üst solunum yolu enfeksiyonlarının %18-45’i, alt solunum yolu enfeksiyonlarının %22’si, hastaneye yatan pnömonilerin %16-37’si, trakeobronşitlerin %26’sı, larenjitlerin %49’u ve krupların %65’i PİV serotipleri ile oluşmaktadır ⁷⁷. Krup tablosuna yol açan PİV-1 dışında, dört tip PİV serotipleri ile meydana gelen hastalıklar benzer özelliktedirler . Parainfluenza ile ilişkili tanımlanmış enfeksiyonlar;

- Üst Solunum Yolu Hastalığı: En sık görülen enfeksiyon şeklidir. Gönüllü erişkinler deneysel olarak PİV’e maruz kaldıktan 2-4 gün sonra tipik olarak burun akıntısı, hapşırma, farenjit ve öksürük yakınmaları gösterirler ve bu durum 3-4 gün devam eder. Nezle olan çocuk ve erişkinlerden virüsün dört serotipi de izole edilmiştir. İlave olarak ses kaybı ile olan larenjit her yaştaki enfeksiyonda nispeten sık görülür.
- Laringotrakeobronşit (Krup): PİV-1 laringotrakeobronşitin en sık etkenidir; diğerleri daha az saptanır ve genelde daha hafif hastalık yapar. En çok 6 ay ile 2 yaş arasında görülür. Ani başlangıçlı ve tekrarlayan bir durum olan spazmodik krup da aynı viral etkenlerle tetiklenmektedir. Kanıtlı bakteriyel trakeit geçiren hastalardan sıklıkla PİV izole edilmesi, bu virüslerle enfeksiyonların ikincil bakteriyel enfeksiyon gelişiminde rol oynadıklarını göstermektedir.
- Bronşiyolit ve Tekrarlayan Hışılta: PİV ve özellikle serotip 3, başlıca 6 ay altındaki çocuklar olmak üzere bronşiyolit etkeni olarak RSV’den sonra ikinci sıklıkta yer almaktadır. RSV enfeksiyonunda olduğu gibi, PİV bronşiyoliti de soğuk algınlığı olarak başlar ve hışılta tablosuna doğru ilerler. PİV bronşiyoliti RSV’ninkine göre daha hafif seyirlidir ve hemen hiçbir zaman solunum yeresizliği ile sonuçlanmaz.

- Pnömoni: PİV-3 pnömoniye bağlı hastaneye yatan çocukların %16'sından sorumludur. PİV enfeksiyonuna bağlı pnömoni kronik hasta ve bağışıklığı baskılanmış çocuklarda sağlıklı olanlara göre daha sık ortaya çıkmaktadır. Bağışıklığı bozuk konakta PİV kendini sınırlayan bir enfeksiyon şeklinde seyredebileceği gibi uzun süre viral atılımın olduğu refrakter pnömoni olarak veya ölümcül şekilde görülebilir.

- Diğer Hastalıklar: Yenidoğanlar ve özellikle prematüre bebekler PİV ile enfekte olduklarında apneye girebilirler. Ani bebek ölümü sendromu ve PİV-3 arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. PİV kabakulak virüsü gibi parotite yol açabilir. PİV ile ilişkili miyoperikardit olguları bildirilmektedir. PİV ile viremi gelişebilir ve nadiren ensefalitli hastaların beyin-omurilik sıvısından izole edilmiştir. PİV enfeksiyonlu hastalarda birçok nörolojik bozukluklar tanımlanmıştır. Parainfluenza virüslerinin kızamık, Hendra ve Nipah virüsleri gibi nöroinvasif paramyxovirüslerle olan homolojisi bazı PİV suşlarının belirli konaklarda nörotropik olduğunu düşündürmektedir.

PİV-3 serotipi ile yenidoğan ve çocuk servislerinde meydana gelen ve değişik morbiditeye yol açan salgınlar tanımlanmıştır. İmmün yetersizlikli çocuklarda, kemik iliği nakli yapılanlarda % 50, hematolojik malignitesi olanlarda % 24, solid organ nakli yapılanlarda % 19'dan fazla solunum yolu enfeksiyonuna ve ciddi mortalite/morbidite nedeni olur⁷⁸.

Parainfluenza virüsleri ve özellikle PİV-3 kolay bulaşır. PİV-1 ve PİV-2 için atak hızı sırasıyla %65 ve %79'dir⁴⁹. Kuluçka dönemi 2-4 gün arasındadır. Enfeksiyonu geçiren çocuklar virüsü 4-7 gün süreyle saçarlar; PİV-3 için bu süre 3-4 haftaya uzayabilir. Kuruması engellenirse, PİV delikli yüzeylerde 4 saat, düz yüzeylerde ise 10 saate kadar canlılığını koruyabilir. Enfeksiyon virüs içeren salgılarla kirlenmiş ellerle de bulaşabilir.

PİV enfeksiyonu patogenezi ile ilgili bilgiler sınırlıdır, ancak RSV ile benzer olduğu düşünülmektedir. İlk inokülasyon yeri burun mukozasıdır. Genellikle üst solunum yolu hastalığı gelişir ve bazen orta kulak iltihabı eklenebilir. Daha ağır olgularda hastalık alt hava yollarına da yayılır ve böylece bronşiyolit ve/ya da pnömoni gelişir. Sağlıklı konakta ölümcül enfeksiyonlar nadirdir.

Bronşiyolit ve pnömonide ortaya çıkan havayolları ve parankim hasarı, virüsün solunum epiteline olan sitopatik etkisi ve ortaya çıkan immün yanıtı bağlıdır⁷⁹. İkincil etkiler

arasında hücre nekrozu sonucu nötrofillerin çevre dokuya infiltrasyonu, ödem, vazodilatasyon ve ortama salınan enzimlerin daha da fazla oluşturduğu doku hasarı sayılabilir. Krupta subglottik bölgede mononükleer hücrelerden oluşan yangısal infiltrasyon olduğu gösterilmiştir. PİV-1 ve PİV-2'nin bu anatomik bölgelere olan tropizminin nedeni bilinmemektedir. Pnömoni ve bronşiolitteki bronşiyol epitelinin nekrozuna bağlı siliyer epitel hücreleri hasara uğrar. Peribronşiyoler alanda lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajların infiltrasyonu ile ödem ve aşırı mukus salgısı gelişir. İnteralveoler duvarlar mononükleer hücre infiltratı ile kalınlaşır ve beraberinde pnömoni varsa alveoller sıvı ile dolar.

PİV enfeksiyonuna bağlı hem salgısal hem de serum antikor yanıtı ortaya çıkar. Serum antikor yanıtı alt solunum yolu enfeksiyonuna karşı korunma ile ilişkili görünmektedir. PİV-3 ile oluşan ilk enfeksiyonda seronegatif bebek ve çocuklarda güçlü hemagglütinasyon-inhibisyon ve nötralizan antikor yanıtı gelişir; maternal antikora sahip küçük bebeklerde ise daha düşük düzeyde antikor düzeyleri oluşur. Tekrarlayan enfeksiyonda daha yüksek değerlerde antikor yanıtı ölçülür. Erişkinlerde tekrarlayan enfeksiyon geçiren çocuklara göre daha düşük antikor seviyesi bulunması, antikorların zamanla azaldığını düşündürmektedir. PİV ile oluşan üst solunum yolu enfeksiyonlarında hiçbir zaman uzun süreli bağışıklık gelişmez ve enfeksiyonlar hayat boyu tekrarlayarak devam eder.

Çocuklarda enfeksiyon sonrası IgG, IgM ve IgA izotipinde antikor yanıtı oluşur ki IgA en fazla olanıdır. Salgısal antikorlar semptomların başlangıcından 7-10 gün sonra ortaya çıkmaya başlar, ikinci haftada zirve düzeyine ulaşır ve hastanın yaşı ve hastalığın şiddetiyle ilişkili değildir. Parainfluenzaya özgü IgE tipi antikorlar bronşiolit geçiren hastaların solunum salgılarında saptanırlar ve hastalığın şiddetiyle bağlantılıdır⁸⁰.

Çocuklarda tekrarlayan enfeksiyonlar hem serotipe özgü hem de diğerlerine karşı çapraz reaksiyon veren antikor yanıtını uyarır. Bu çapraz reaktivite en çok paramyxoviridae alt sınıfı içinde dikkat çekicidir (örn. PİV-1 ile -3; PİV-2 ile -4 arasındaki gibi). Tekrar enfeksiyon alt solunum yolu hastalığı gelişimine direnci uyarır fakat bu koruma hümmoral bağışıklığın artmasına bağlı değildir.

Viral tanı için solunum yolu örnekleri hastalığın erken döneminde toplanmalıdır. Tercih edilen yöntem nazofarenks yıkantı suyu ile nazofarengeal salgıların toplanmasıdır. Nazofarenks sürüntü örneği ve aspiratı ile bronkoalveoler yıkantı suyu özellikle bağışıklığı

baskılanmış konakta virüs izolasyonu için yararlıdır. Alınan örnekler viral taşıma vasatına konup buz üzerinde laboratuvara ulaştırılmalıdır.

PİV tayini için klasik yöntem olarak hücre kültürü kullanılmakta ve bunun için de maymun böbreği veya insan embriyonik böbrek hücre kültürleri seçilmektedir. Virüsün hücre kültüründe izolasyonu 10-21 gün sürebilir. Virüs santrifüj destekli shell vial kültürü kullanılarak ve virüse özgü immünfloresan antikorlarla boyandığında 72-96 saatte tayin edilebilir ⁸¹. Shell vial yönteminin hücre kültürüne göre duyarlılığı %25-100 arasında ve özgülüğü mükemmeldir.

Polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak yapılan moleküler amplifikasyon yöntemleri PİV nükleik asidi tayininde kullanılmaktadır ⁸². Bu tanı yöntemi hem daha yüksek özgülük ve duyarlılık gösterir hem de daha hızlı sonuç verir.

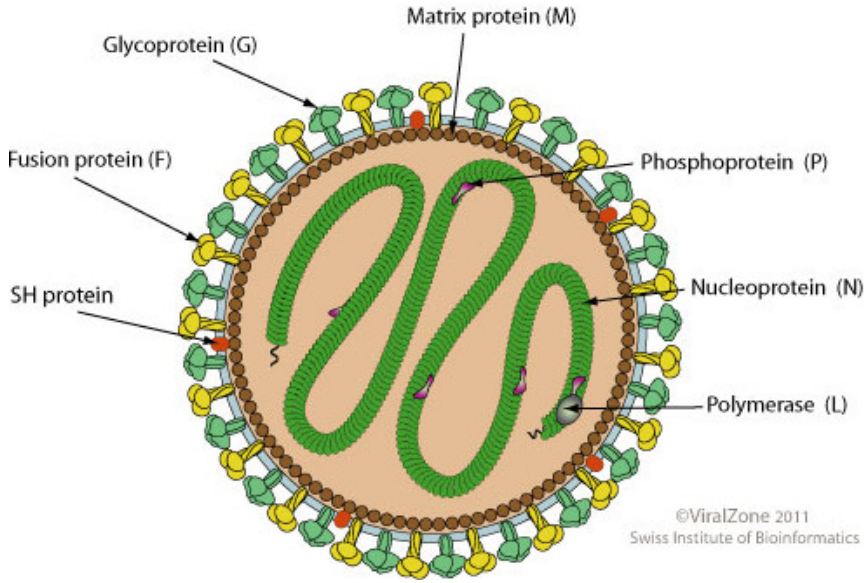
Sağlam konakta PİV'e bağlı alt solunum yolu hastalığı kendini sınırlayan bir tablodur ve destek bakım yeterlidir. PİV enfeksiyonu için kullanımı onaylanan bir antiviral ajan yoktur. Virüsün moleküler biyolojisiyle ilgili bilgilerin artması antiviral tedavinin gelişmesini sağlayacaktır.

2.2.4 İnsan Metapneumovirüsü

hMPV ilk olarak 2001 yılında Hollandalı araştırmacılar tarafından, 20 yıldır toplanan izolatlarda daha önce tanımlanamamış bir virüsün gösterilmesiyle saptanmıştır ⁸³. Virüs hücre kültüründe minimal sitopatik etki yaratarak yavaş çoğalır. Elektron mikroskopisi ve biyokimyasal çalışmalar lipid zarflı ve pleomorfik yapıda olduğunu göstermektedir. Virüs genomunun revers-transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ve nükleotid sekans analizi ile RSV'nin de yer aldığı Paramyxoviridae grubunun Pneumovirüs alt ailesine ait olduğu belirlenmiştir. hMPV sekans homolojisi açısından en çok aynı sınıfta yer alan avian pneumovirüs ile benzerlik göstermektedir. Avian pneumovirüs 1979'da tanımlanan, kümes hayvanlarının önemli bir patojenidir; tavuklar ve hindilerde ağır solunum hastalığı ve buna bağlı ekonomik kayıplara yol açar. Diğer yandan hMPV bu hayvanlarda hastalık oluşturmaz. Bu bulgular ve nükleotid sekans karşılaştırmasıyla hMPV'nin zoonotik bir enfeksiyondan çok insanlarda ayrı bir patojen olduğu sonucuna varılmıştır.

Diğer paramiksovirüslerde olduğu gibi hMPV dokuz protein kodlayan negatif-sense, tek zincirli RNA genomuna sahiptir. Füzyon (F) proteini diğer paramiksovirüs füzyon

proteinleri ile analog yapıda domainlere sahiptir ve virüsün hücre zarına bağlamasını sağlar. Hayvan çalışmalarında F proteininin esas koruyucu antijen olduğu ve insanda enfeksiyon sonrası güçlü serum antikor yanıtını uyardığı gösterilmiştir ⁸⁴. Diğer membran proteini olan G glikozile proteini konak hücrelerine yapışmada rol almaktadır. G proteinine karşı insan ve hayvanlarda antikor oluşmakta ise de koruyuculuktaki işlevi bilinmemektedir (Şekil 7).



Şekil 2.7: Metopneumovirüs'nün yapısı.

Ilıman iklimlerde hMPV enfeksiyonları kış sonu ve ilkbahar başında salgınlar olarak ortaya çıkar. hMPV sezonu, RSV ve influenza virüs salgınları ile yakın dönemlerde seyrederek; hMPV zirve dönemi RSV'ninkinden 1-2 ay daha sonradır. Aynı kış mevsimi içinde hMPV'nin farklı suşları aynı anda dolaşımda olabilir ⁸⁵. Alt gruptan her suş ağır alt solunum yolu hastalığına yol açabilir. Akut solunum yolu hastalığı ile ilgili pek çok çalışmada hMPV sıklığı %6-15 arasında bulunmuştur. hMPV enfeksiyonu genellikle semptomatik olup, asemptomatiklerde burun sürüntüsünde tesadüfen saptanması nadir bir durumdur ⁸⁶.

Çeşitli ülkelerde, ayaktan izlenen ve hastaneye yatırılan çocukların akut solunum hastalığında hMPV'nin sıklığı %6-40 olarak bulunmuştur ⁸⁷. Ortalama hMPV enfeksiyonu sıklığı %5-10 olmakla birlikte dolaşımının zirve yaptığı aylarda çok daha yüksek olabilir.

Çoğu çalışmada RSV'den sonra ikinci sıklıkta ve influenza ile parainfluenza ile benzer oranlarda yer almaktadır.

Birçok çalışmada hMPV enfeksiyonuna bağlı hastaneye yatışların en çok 6-12 ay arasındaki bebeklerde olduğu bildirilmektedir ⁸⁷. Yine RSV'de olduğu gibi, erkek çocuklar kızlara göre daha fazla enfekte olmaktadır. hMPV enfeksiyonu altta yatan ek hastalığı olanlarda daha ağır geçirilmektedir. Hastaneye yatırılanların %30-85'inde astım, prematürelilik, kalp hastalığı veya kanser gibi kronik bir hastalık mevcuttur. Pekçok araştırmada hMPV ile enfekte çocukların RSV ile olanlara göre daha fazla ek sağlık sorunu taşıdıkları kaydedilmiştir ⁸⁸.

hMPV enfeksiyonunun patogenezi ile ilgili bilgiler sınırlıdır. hMPV'nin sadece solunum salgılarında bulunması virüsün solunum yolu epitelinde çoğaldığını işaret etmektedir. hMPV ile enfekte ve akciğer nakli yapılan bireylerde histolojik bulgu olarak akut ve organize olan akciğer hasarı, alveol zedelenmesi, hiyalin membran oluşumu ve sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri geliştiği saptanmıştır ⁸⁹. Hayvanlarda hMPV enfeksiyonunun yarattığı histopatolojik değişiklikler solunum epitel yapısının bozulması, epitel dökülmesi, siliya kaybı ve inflamatuvar infiltrasyon şeklindedir. Başka dokularda patolojik bulguya rastlanmaz. İmmün-histokimyasal boyamayla viral antijen siliyer solunum epitelinin en üst tabakasına yerleşmektedir. Patogeneizde konak immün yanıtının rolü belli değildir.

hMPV enfeksiyonu çok çeşitli solunum yakınmaları ve tanıları ile ilişkilidir. Çocuklar tipik olarak burun akıntısı, öksürük ve ateş şeklindeki üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile başvururlar. Göz kapaklarında kızarıklık, kusma, ishal ve döküntü daha seyrek olarak bulunabilir. hMPV ile oluşan alt solunum yolu klinik tabloları bronşiyolit, krup, pnömoni ve astım akut alevlenmesi şeklindedir. Bu klinik durumlar ne hastalık bulguları ne de radyolojik özellikleriyle diğer sık görülen solunum virüslerinin hastalıklarından farklı değildir. hMPV ile tekrar enfeksiyon gelişebilir ve genelde üst solunum yoluna sınırlıdır ⁹⁰.

Virüs üst ve alt solunum yolu hastalığına neden olur. Vanderbilt Üniversitesi Sağlık Merkezinde 25 yıllık periyotta virüsün solunum yolu hastalıkları ile ilişkisi adlı çalışmada 0-5 yaş grubunda 2000 vaka kohort yöntemi ile retrospektif olarak toplanarak incelenmiştir ⁹¹. Bu çalışmada hMPV'ün soğuk algınlığı (1/3 vakada AOM ile komplike olan) ve ASYE (bronşiyolit, pnömoni, hava yolu hastalığının reaktivasyonu) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Nashville, Tenn ve Rochester'da CDC tarafından organize edilen bir çalışmada odak olmadan

ateş veya akut solunum yolu hastalığı olan tüm infantların yatışlarını içeren retrospektif bir çalışmada 68 çocuk yatışının % 3.9'unun hMPV ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır ⁹². RSV veya hMPV enfeksiyonunda benzer oranda oksijen ve yoğun bakım ihtiyacı gereksinim olmuştur.

Geleneksel viral kültür yöntemleri hMPV tanısında duyarlı değildir. Virüs sınırlı sayıda hücre tipinde, yavaş olarak çoğalır ve çoğalırken tripsine ihtiyaç duyar. Bu yöntem viroloji laboratuvarlarında rutinde kullanılmamaktadır. Bu nedenle virüsün saptanması da gecikmiştir. İdeal koşullarda dahi hücre kültüründe çok az sitopatik etki yaratmakta ve bu bulgu birkaç haftalık inkübasyon veya tekrarlayan pasajlarla ortaya çıkmaktadır. İmmünfloresan çalışmalar bildirilmektedir; virüse özgü monoklonal antikorlar mevcuttur. Ancak henüz ticari olarak hMPV için hızlı antijen testi bulunmamaktadır. Genel olarak, hMPV için güvenilir tanı standart veya gerçek-zamanlı PZR'ye (real-time, RT-PZR) dayalı moleküler yöntemlerle yapılmaktadır ⁹⁰.

hMPV enfekte çocukların büyük bir kısmı sadece destek tedavisiyle evde izlenebilir. Hastaneye yatırılan küçük yaştakilere oksijen ve damardan sıvı desteği genelde yeterli olmaktadır. Kortikosteroid ve bronkodilatörlerin ampirik kullanımı dışında kontrollü klinik çalışması yoktur ve faydalarını destekleyen veri bulunmamaktadır. Antiviral ajan olarak RSV için onaylı tek ilaç olan aerosolize ribavirin kullanılabilir. Bir çalışmada aerosolize ribavirin ve poliklonal insan immünglobulini RSV'ye benzer şekilde hMPV'ye karşı in-vitro olarak inhibe edici etki göstermiştir ⁹³. Bu uygulamalar ağır hMPV enfeksiyonu geçiren immün-baskılanmış bireylerde gelecekteki tedavi şekli olarak yer alabilir.

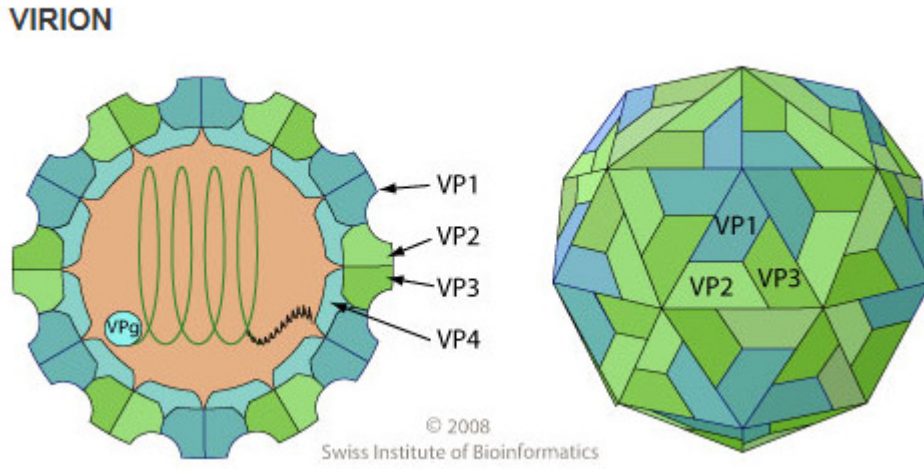
hMPV'nin keşfinden sonraki ilk yıllardan itibaren moleküler biyolojik klonlama yöntemleri ile aşı geliştirilmesi çalışmaları başlatılmıştır. hMPV F proteini ekprese eden rekombinant kimerik sığır/insan parainfluenza virüs tip 3 aşısı kobaylarda hMPV için immünojen ve koruyucu bulunmuştur ⁹⁴. Yeni geliştirilen rekombinant hMPV suşları ile hayvanlarda oluşan atenüe enfeksiyon, doğal enfeksiyona karşı koruyuculuk sağlamaktadır.

2.2.5 Rinovirüsler

İnsan rinovirüsleri (HRV) Picornaviridae ailesinde Enterovirüs, Parechovirüs ve Hepatovirüsler ile birlikte yer alan tek zincirli RNA virüsüdür. Rinovirüs ismi replikasyon ve oluşturduğu hastalıkların semptomlarının sıklıkla burunda görülmesinden kaynaklanmaktadır.

Günümüzde nötralizasyon testlerine dayalı olarak 100'den fazla serotipi tanımlanmıştır. Bazı gruplar arasında çapraz reaksiyon görülse de grup antijeni yoktur ⁹⁵. Bağlandıkları reseptöre bağlı olarak rinovirüsler iki gruba ayrılmaktadır ⁹⁶. Hücrelerarası adezyon molekülü 1 (ICAM-1) bilinen HRV serotiplerinin yaklaşık % 90'ının bulunduğu majör grubun bağlandığı reseptördür.

HRV virionu zarfsız ve ikozahedral yapıda bir nükleokapside sahiptir. VP1-VP4 olmak üzere dört protein alt ünitesi olan 60 protometrik ünitelerden oluşmaktadır (Şekil 8). Bu polipeptidlerin oluşmasında görevli olan 3C proteaz antiviral ilaçların hedefidir ⁹⁷.



Şekil 2.8: HRV'nin yapısı.

Lipit yapıda bir zarfları olmadığından eter, kloroform, etanol ve % 5 fenol gibi organik çözücülere oldukça dirençlidirler.

Ilıman bölgelerde HRV enfeksiyonları yıl boyunca görülür. Eylül ayında ve baharın sonunda pik yaparlar. Mevsimsel değişiklikler yaşam bölgelerinde artan nemlilik ve sonbaharda okulların açılmasıyla birlikte çocukların bir araya toplanması HRV'lerin yaşaması ve yayılmasını kolaylaştırıcı faktörlerdir ⁹⁸.

Gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalar virüsün burun veya konjunktivaya inokülasyonunun enfeksiyonun başlamasında en etkili yol olduğunu göstermiştir ⁹⁹. Enfekte personelin burnunda yüksek titrede virüs bulunur ve hastalar bu virüsleri sıklıkla elleri ile bulaştırır. Bununla birlikte kontamine eşyalar ile de bulaştırmak olabilmektedir. Doğal enfeksiyonlarda semptomların başlamasından 1 gün öncesinden 6 gün sonrasına kadar bulaştırıcı olabilirler. Ancak en yüksek konsantrasyonda atılma hastalığın 1 veya 2. gününde olmaktadır.

HRV en yüksek titrede burundan dışa atıldığından virüs izolasyonu için burun yıkama örneği alınması gerekir. Eğer burun yıkama sıvısı alınamıyorsa yerine nazofarengeal aspirat, derin burun veya nazofarengeal sürüntü alınabilir. Çok sayıda serotipinin bulunması ve ortak antijenlerinin olmayışı nedeniyle klinik örneklerde HRV saptamaya yönelik direk antijen testlerinin geliştirilmesi zordur. PCR ve nükleik asit dizisine dayalı amplifikasyon kültürden çok daha duyarlı yöntemlerdir ¹⁰⁰.

Soğuk algınlığı olguların yaklaşık üçte ikisinin nedeni HRV'dir ¹⁰¹. Soğuk algınlığı sıradan bir hastalık olmasına rağmen işgücü kaybı, soğuk algınlığı ve ağrı kesici ilaçların fazlaca kullanımı milyarlarca dolara mal olmaktadır. Son yıllarda HRV'nin astım alevlenmelerinin ana viral nedeni olduğu ve kronik akciğer hastalığının dekompanseasyonu ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır ^{102, 103}. Ciddi astım alevlenmeleri uzamış HRV saçımıyla ilişkilidir. Bu nedenle rinovirüs patogenezi önemli bir araştırma konusudur.

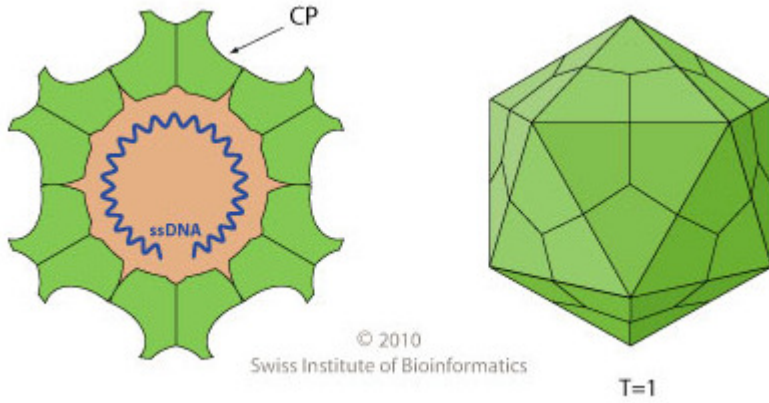
Daha duyarlı tanı yöntemleri kullanılmaya başlanmasıyla birlikte özellikle çocuklarda, kronik hastalıkları olan, maligniteli, immünsüpresif hastalıklarda ya da pulmoner hastalık zemininde görülen alt solunum yolu enfeksiyonlarının etiyolojisinde önemli olduğu gösterilmiştir ^{104, 105, 106}. HRV viremişi kültürle nadiren bulunmasına karşın son zamanlarda duyarlı yöntemlerin kullanımıyla HRV RNA'sı saptanabilmektedir. Hastaların % 25'i HRV ilişkili astım alevlenmesi olan gençlerde moleküler yöntemle kanda % 11.4 pozitiflik bulunmuştur ¹⁰⁷.

Pek çok antiviral laboratuvarında HRV'ye karşı aktivite gösterse de enfeksiyon bölgesine ilaç ulaşımının yetersiz olması hastalarda klinik yararı azaltmaktadır. HRV ile enfekte gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda intranazal solübl ICAM-1, bir antikolinerjik ajan olan ipratropium bromid, imiquimod veya antiviral ve antimediyatör kombinasyonları kullanılmaktadır ^{108, 109}. Bir picornavirüs kapsid bağlayan ajan olan "pleconaril" in klinik olarak soğuk algınlığına karşı bir miktar faydalı olduğu gösterilmiştir ¹¹⁰. Son zamanlarda HRV inhibitörü 3C proteazın potansiyel aktivitesi gösterilmiştir ve bu konuda klinik çalışmalar devam etmektedir ⁹⁸. Tümü faydalı olan bu yaklaşımlar için daha fazla çalışmaya ve onaylanmaya gereksinim vardır. Çok sayıda HRV tipi nedeniyle gelecekte aşı beklentisi anlamsızdır.

2.2.6 Bocavirüs

İnsan Bocavirüsü (HboV), İsveç'te akut solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocukların havuzlanmış nazofarenks aspiratlarında 2005 yılında saptanmış yeni bir virüstür ¹¹¹. Yakın zamanlara kadar insanlarda hastalık etkeni olarak gösterilebilen tek Parvovirüs üyesi,

çocuklarda 5. hastalık etkeni olarak bilinen Parvovirüs B19'du. Günümüzde üzerinde çalışmaların devam etmesine rağmen yapılan genomik analizler sonucunda bu cinse benzer özellikler gösteren ve human Bocavirüs olarak isimlendirilen yeni bir virüs daha saptandı. Bocavirüslerin genomunun 5.5 kb uzunluğunda olmasına karşın parvovirüslerde genomun 5.6 kb uzunluğunda olmasıdır. Parvovirüs genomunda aynı sarmal üzerinde bulunan 2 büyük open reading frame (ORF) bölgesinin biri yapısal olmayan protein, diğer ikisi iki farklı kapsid proteini olmak üzere 3 proteini kodlarken, bocavirüs genomunda yine aynı sarmal üzerinde bulunan 3 büyük ORF bölgesinin yapısal olmayan bir protein ile 3 farklı kapsid proteininden oluşan toplam 4 büyük proteini kodlamasıdır (Şekil 9).



Şekil 2.9: HBoV'nin yapısı.

Kesebir ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada iki yaşından küçük çocuklardan 426 RSV, HPIV (1-3) ve adenovirüs negatif olan nazofarengeal örnek Klinik Viroloji Laboratuvarında incelenmiştir. Bunlardan 22'sinde (%5) HBoV tespit edilmiş. Beraberinde 96 asemptomatik çocukta da HBoV için örnekler alınmış ve hiçbirinde HBoV tespit edilmemiştir ¹¹².

Bastien ve arkadaşları 2003-2004 yıllarında akut solunum yolu enfeksiyonu saptanan Kanada'lı hastaların solunum yolu örnekleri üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada 10 aylıktan 60 yaşa kadar değişen toplam 1209 hasta örneğinden 18'inde (%1.5) HBoV PCR ile pozitif saptamışlardır ¹¹³. Bu hastaların klinik semptomlarının; öksürük (%78) ateş (%67), boğaz ağrısı (%44), baş ağrısı (%22), mide bulantısı (%17), kas ağrısı (%11) olduğu, hastaların %89'unun 5 yaşın altındaki çocuklardan oluştuğu gözlenmiştir. Virüse ait NP-1 geninin kodladığı 2342-2581 nükleotid için nükleotid sekanslama yapılmış ve farklı Kanada izolatlarının İsveç izolatlarıyla identik olduğu saptanmıştır.

Ardından Japonya’da Xaoiming ve arkadaşları Ekim 2002 ile Temmuz 2005 tarihleri arasında alt solunum yolu enfeksiyonu saptanan toplam 318 çocuktan alınan nazofarengeal sürüntü örneği üzerinde yaptıkları PCR çalışmasında bu örneklerin 18 (%5.7)’inde Bocavirüs saptamışlardır ¹¹⁴. 18 hastanın hepsinde ateş, öksürük ve solunum zorluğu bulunduğunu, hastaların 8’inin akciğer filminde yoğun infiltrasyon, peribronşiyal infiltrasyon ve hiperinflasyon gibi bulgular gözlemlendiğini belirtmişlerdir. 18 hasta çocuğun tanıları ise; pnömoni (6), bronşit (8), bronşiyolit (2), astım atağı (1) ve laringotrakeit (1) olarak saptanmıştır.

Avustralya kıtasında Theo Sloots ve arkadaşları 2004 yılının sonbahar-kış döneminde akut solunum yolu enfeksiyonu düşünülen hastalardan alınan toplam 324 nazofarengeal örnek, PCR ile HBoV açısından taramışlardır ¹¹⁵. Onsekiz (%5.6) örnekte HBoV’ye rastlanmış olup bu örneklerin tümü 3 yaşın altındaki çocuklardır. Bu 18 örneğin 8’inde HBoV tek başına saptanmış, geri kalan 10 örnekte en sık RSV olmak üzere başka bir virüse daha rastlanmıştır.

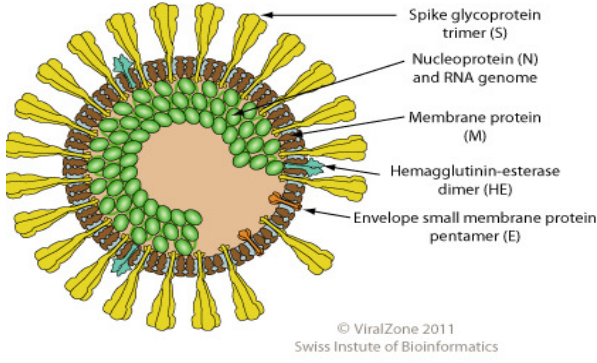
Bu çalışmaların sonuçlarına dayanarak araştırmacılar HBoV’nin sadece İsveç’te değil global düzeyde çocukları enfekte edebilen bir virüs olduğuna dair ilk kanıtlara ulaşmışlardır.

HBoV’nin bulaş yolu ile ilgili yeterli bir bilgi bulunmamasına rağmen, aerosol ve yakın temasla diğer solunum yolu virüsleri gibi bulaştığı tahmin edilmektedir. Virüsün dışkıda da bulunması fekal oral yolla da bulaşın mümkün olduğunu düşündürmektedir ¹¹³. Bazı araştırmacılar, akut gastroenteritli olgularda viral DNA’nın %0.8-9.1 oranında saptandığını bildirmektedirler ¹¹⁶.

HBoV enfeksiyonu tanısı, viral genomun PCR ile tayinine dayanmaktadır. Yapılan serolojik çalışmalar HBoV ile oluşan solunum yolu enfeksiyonlarında virüsün sistemik yayılım gösterdiğini, B hücre yanıtı oluşturduğunu, özgül IgM antikor varlığının nazofarenksteki yüksek viral yük ve viremi ile korelasyon gösterdiğini, büyük çocuk ve erişkinlerde seroprevalansın % 95’in üzerinde olduğunu ortaya koymaktadır ¹¹⁷.

2.2.7 Koronavirüs

Koronavirüsler (CoV) Coronaviridae familyası içerisindeki Koronavirüs cinsine dâhildirler ve 27-32 kb’lık pozitif-zincir RNA genomuna sahip zarflı virüslerdir. CoV’ler tüm RNA virüsleri içerisinde genom yapısı en iyi bilinen virüslerdir (Şekil 10). Tüm CoV’ler pleomorfiktir, yumru şeklinde peplomerlerden oluşan bir taç (corona) ihtiva ederler.



Şekil 2.10:Koronavirüsün yapısı

İnsanlarda enfeksiyon oluşturan beş CoV türü OC43, 229E, akut solunum yetmezliği sendromu ile ilişkili CoV (SARS-CoV), NL63 ve HKU1 suşlarıdır. Genomik ve serolojik karakterlerine dayanılarak CoV'ler üç farklı gruba ayrılmışlardır: 229E ve NL63 grup 1 CoV'ler ve OC43,SARS-CoV ve HKU1 grup 2 CoV'ler. Avian enfeksiyöz bronşit virüsünü de içeren grup 3 Cov'lerde insan patojenine rastlanmamıştır.

CoV'ler konak yelpazesinin ve hastalık tablolarının değişmesine yol açan yüksek mutasyon oranına sahiptirler. Fareleri, tavukları, hindileri, domuzları, köpekleri, kedileri, yarasaları, tavşanları, atları, sığırları ve insanları içine alan geniş bir konak grubundan izole edilmişlerdir. CoV benzeri yapılar 1980'lerin başlarından beri insan dışkısında saptanmaktadır fakat gastroenterit ile ilişkisi tam olarak ortaya konulamamıştır. 2002 öncesinde insanları enfekte eden CoV OC43 ve CoV 229E isminde bilinen iki CoV vardı. 2002'den bu yana üç yeni CoV keşfedildi. SARS 2002 sonbaharında Çin'de ortaya çıktı ve SARS-CoV etken olarak tanımlandı ¹¹⁸. 2004'te yeni bir grup CoV olan ve solunum sistemi enfeksiyonları ile ilişkili olan CoV NL63 Hollanda, 2005'te Hong Kong'da tanımlandı ^{119, 120}.

İnsanlardaki CoV ana bulaşma şekilleri damlacık enfeksiyonu, aerosolizasyon ve enfeksiyon nakletme özelliği olan eşyalarladır. SARS ilk olarak 2002 yılında Çin'in bir şehri olan Guangdong'da "enfeksiyöz atipik pnömoni" olarak isimlendirildi ve Peiris ve arkadaşları tarafından Hong Kong Üniversitesi'nde tanımlandı. Viral genomu ilk olarak Kanada'da Vancouver Üniversitesi'nde üç hafta içerisinde sekanslandı. Altı ay içerisinde 29 ülkeye yayılarak 8098 kişiyi enfekte etti ve 774'ünün ölümüne sebep oldu ¹²¹. Bu salgında en son bilinen vaka 15 Temmuz 2003'de Tayvan'da ortaya çıktı. Bu salgın dünya çapında toplum sağlığında ve ekonomide tahminen 100 milyar dolar kayba neden oldu. SARS 1980'lerde

HIV (insan immün yetmezlik virüsü) ortaya çıkmasından bu yana tıbbi virolojideki en önemli olay olmuştur.

SARS salgını başlangıcında, hastane enfeksiyonları önemli bir rol oynadı. İlk büyük salgın Hong Kong'da Prince of Wales Hastanesi'nde 10 Mart 2003 te ortaya çıktı ve % 69'unu hastane çalışanlarının oluşturduğu 138 vaka ile sonuçlandı. Salgının sonunda Hong Kong'ta 16 farklı hastanedeki 339 hastane çalışanının da dâhil olduğu 1755 SARS vakası görüldü. Kanada'da ilk büyük salgın yine bir hastanede ortaya çıktı ve % 37'si hastane çalışanı olan 128 hastayı etkiledi ¹²². Birkaç enfekte bireyin orantısız bir şekilde bulaşa neden oldukları aşırı yayılma olayları (örneğin pek çok çalışanın enfekte olmasıyla sonuçlanan yoğun bakım ünitesindeki zorlu bir entübasyon işlemi) salgının karakteristik özelliğiydi.

İnsan CoV'leri soğuk algınlığının rinovirüsten sonra en sık 2. etkenidir. Ayrıca OC43 ve 229E 3-4 yılda bir ortaya çıkan salgınlardaki solunum yolu enfeksiyonlarının % 5-30'unun sebebidir ¹²³. Öksürük ile beraber soğuk algınlığı, burun akıntısı ve ateşten, bronşiyolit ya da pnömoni ile birlikte ASYE'ye kadar değişen bir yelpazede semptom ve bulgulara neden olabilirler. Fransa'da yapılan bir çalışmada 501 ASYE'li hastada etken olarak % 7.8 RSV, %6.4 influenza, % 6 rinovirüsler ve ardından %6 ile coronavirüsler gelmektedir ¹²⁴. Son verilerin 229 E'nin sert yüzeylerde kurduğunda 3 saate kadar ve oda ısısındaki salın solüsyonunda 6 güne kadar canlı kalabildiğinin gösterilmesi enfeksiyon kontrol uzmanlarının endişe duymasına neden olmuştur.

SARS'a bağlı ölüm raporu ilk olarak pnömoni tablosu görülen bir lokanta şefine aittir. SARS CoV'nin doğal seyri günümüzde birkaç çalışma ile ortaya konmuştur. Başlangıç semptomları belli belirsiz ve tipik üst solunum yolu viral enfeksiyonu semptomlarıdır. Öksürük ve hafif ateş birkaç gün içerisinde hızla hastaneye yatmayı ve mekanik ventilasyonu gerektiren ağır pnömoni tablosuna dönüşür. Ateş, halsizlik, lenfopeni ve yükselmiş karaciğer enzimleri ile beraber PA-Akciğer grafisinde yaygın infiltratlar ve konsolidasyon sıklıkla ortaya çıkar. Kantitatif PCR çalışmalar viral yükün alt solunum yolunda yüksek fakat üst solunum yolunda düşük olduğunu göstermiştir. Üst solunum yolundaki ve dışkıdaki viral yük ilk 4 günde düşüktür ve hastalığın 10.günü civarında pik yapar ¹²³. Bu durum semptomların başlamasından hemen sonra pik yaptığı bilinen influenza gibi diğer solunum yolu viral enfeksiyonlarından zıt bir durumdur. SARS-CoV enfeksiyonunun bu alışılmadık durumu hastalığın başlangıcındaki düşük bulaş riskini ve bazı ülkelerdeki salgınlara neden birkaç

vaka ile sınırlı olduğunu açıklayabilir. Daha önemlisi bu durum hastalığın erken evrelerinde toplanan nazofarengeal örneklerde RT-PCR testlerinin duyarlılıklarının neden düşük olduğunu açıklar. Hastalığın şiddeti ve mortalitesi yaş ile ilişkilidir. En yüksek mortalite oranları 65 yaş üstünde görülürken (%53) en düşük oranlar 0-24 yaş grubunda görülmektedir. SARS'a yakalanan çocuklar nadiren yoğun bakıma ihtiyaç duymaktadırlar ¹²⁵.

Son yıllarda semptomatik hastaların solunum yollarından yeni CoV izole edilmeleri hala daha keşfedilmeyi bekleyen tanımlanmamış CoV'lerin olabileceğini göstermektedir.

2.3 Klinik bulgular

Bronşiyolitte, ilk bulgular burun akıntısı, öksürük ve hafif ateş gibi üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde başlar. Viral enfeksiyon solunum yolu mukozası epitel hücrelerinde ağır tahribat yapar. Terminal bronşiyol epitel hücreleri viral enfeksiyonun esas hedefidir. Virüs invazyonu sonucu hücre nekrozu, peribronşiyoler bölgede lenfosit infiltrasyonu ve submukozal ödem, mukus salgısında artış ve tüm bunlara bağlı havayolları epitelinin dökülmesi sonucu tıkanma ve atelektazi gerçekleşir ¹²⁶. Ekspiryum sırasında bronşiyoller daha da daralır ve hava hapsi gelişir. Böylece ekspiryum sonu akciğer hacmindeki artış ve kompliyans azalmasına bağlı solunum işi artar. Ufak bebeklerin küçük havayolları erişkine kıyasla yedi kat daha yüksek havayolu direncine sahiptir. Bu nedenle minimal inflamasyonda bile bu çocuklarda hava akımı önemli ölçüde azalır. Akciğer epiteli 3-4 gün sonra rejenere olmaya başlar; fakat siliyaların oluşumu iki haftayı bulur. Tablo kendini sınırlandıramaz ise solunum sayısında artma ile beraber hışıltılı solunum, burun kanadı solunumu, interkostal ve subkostal kaslarda çekilme ve yardımcı solunum kaslarının da solunum işine katıldığı gözlenir. Huzursuzluk, beslenme güçlüğü ve kusma olabilir ¹²⁷. Fizik muayenede solunum sayısı artmıştır, taşikardi vardır ve dinlemekle akciğerlerde sibilan ronkus ve raller duyulabilir. Konjunktivit, otit ve farenjit de bazı hastalarda eşlik edebilir. Karaciğer kosta kenarını geçebilir, bu bulgu akciğerlerdeki aşırı havalanmaya ya da kalp yetmezliğine bağlı olabilir. Hipoksemi ve hiperkapni ilerleyerek gaz değişiminin olmadığı sessiz akciğer ve ağır solunum yetersizliği hatta apne ortaya çıkabilir.

Pnömoni, patojen mikroorganizmaya karşı sistemik veya salgısal bağışıklığı bulunmayan konakta gelişir. Alt solunum yolları ve parankimin invazyonu viral enfeksiyon,

kronik malnütrisyon, ve çevresel kirleticilere maruz kalınması gibi normal savunma mekanizmalarının bozulduğu durumlarda ortaya çıkar.

Akciğerlerin ASYE'ne karşı savunma mekanizmaları şunları içerir:

Fiziksel ve fizyolojik bariyerler: Ön burun deliklerinde bulunan burun kılları (10 µm üzerindeki partikülleri tutabilir), burun içi turbinatlar, ve dar açılı yapan havayolları fiziksel bariyerlerdir. Üst havayollarının filtrasyon ve nemlendirme kapasiteleri, mukus tabakası, epiglot ve öksürük refleksi (2-10 µm çaplı partikülleri elimine edebilir) fizyolojik koruma sistemidir. Mukosiliyer taşıma mikroskopik miktarlarda olan ve normalde de aspire edilen orofaringeal flora ve partiküllü maddeleri üst trakeobronşiyal ağaca doğru taşıyarak karina seviyesinin altına bakterilerin geçişini azaltır. Bununla birlikte, 1 µm'nin altındaki partiküller alt havayollarına kaçabilir.

Humoral ve hücreli bağışıklık: İmmünglobulin A (IgA) çok iyi antibakteriyel ve antiviral aktiviteye sahip, esas olarak üst havayollarından salgılanan; IgG ve IgM ise alt havayollarındaki koruyucu antikorlardır. Alveoler sıvıda bulunan sürfaktan, fibronektin, kompleman, lizozim ve demir bağlayan proteinler antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Hücreli bağışıklık özellikle *Mycobacterium tuberculosis* ve *Legionella* enfeksiyonlarında önem kazanmaktadır.

Fagositik aktivite: Alt solunum yolunda dört grup makrofaj bulunur. Bunlar arasında alveoler makrofajlar bakteriyi öldürmede önde gelen fagosit hücreleridir. Viral enfeksiyon (özellikle influenza virüsü ile oluşan), yüksek oksijen konsantrasyonu, üremi, ve alkol/ilâç kullanımı alveoler makrofajlarda işlev bozukluğu yapabilir ve pnömoniye eğilimi arttırabilir.

Viral akciğer enfeksiyonlarında üç patolojik durum söz konusudur: bronşiyolit, interstisyel pnömoni ve parankim enfeksiyonu. İlk iki durum genellikle bir aradadır. Patolojik olarak viral pnömonide havayolu lümeninde nötrofil infiltrasyonu ve intersitisyum ve akciğer parankiminde lenfosit yığılımı gözlenir ¹²⁸. Kızamık, sitomegalovirüs enfeksiyonları ile immün yetersizlik durumlarında dev hücre oluşumu ortaya çıkar; adenovirüs pnömonisinde ise solunum hücrelerinin nükleuslarında viral inklüzyonlar dikkati çeker ¹²⁹. Küçük havayollarında tıkanmaya bağlı hava hapsi ve septa kalınlaşması sonucu oksijen difüzyon bozukluğu gelişir; sonuçta ventilasyon-perfüzyon oranı bozulur. Bronş ve bronşiyollerdeki nekroz fatal olacak kadar ağır halde olabilir.

Bakteriyel pnömonide başlıca beş patolojik durum gerçekleşir:

- 1) Bir lob veya lob segmentinde parankim enfeksiyonu / inflamasyonu / konsolidasyonu (lober pnömoni – pnömokok pnömonisinin klasik bulgusu)
- 2) Havayolları ve çevre intersitisyumun primer enfeksiyonu (bronkopnömoni – çoğunlukla *Streptococcus pyogenes* ve *S.aureus* pnömonisinin bulgusu)
- 3) Aspirasyon sonrası gelişen parankimal nekrotizan pnömoni
- 4) Tüberküloz pnömonisindeki gibi kazeöz granülomatöz hastalık
- 5) Sekonder parankim infiltrasyonunun geliştiği peribronşiyal ve interstisyel pnömoni; genellikle viral pnömoninin (influenza, kızamığa bağlı) bakteriyel enfeksiyonla komplike olması.

Bakteriyel pnömonide yaygın polimorfonükleer hücre infiltrasyonu gelişir. Havayolları transüda ve eksüda salgılarıyla tıklandığından oksijen difüzyonu bozulur. Histolojik olarak alveollerin ve zengin akciğer damar yatağının birbirine yakınlığı nedeniyle bakteriyemi, sepsisemi ve şok gibi ciddi komplikasyon riski artmıştır.

Pnömonide ne yazık ki özgün patognomonik bulgu yoktur. Ani yükselen ateş, hızlı soluma ve öksürük pnömoninin klasik semptomlarıdır. Çok küçük çocuklarda klamidya ve boğmaca pnömonisinde ateş olmayabilir. Bazı çocuklarda hafif ateş ve burun akıntısının olduğu prodromal bulgular görülebilir. Taşipne, burun kanadı solunumu, solunum seslerinde azalma ve akciğerleri dinlemekle krepitasyon ve ral duyulması ASYE için tipik bulgulardır. Akciğer seslerinin oskültasyon ile değerlendirilmesi pnömoni tanısında ve olası komplikasyonların gelişimini izlemede büyük önem taşır. Akciğer parankiminde konsolidasyon varlığında fizik muayene bulguları;

- Solunum seslerinde azalma,
- Bronşiyal solunum,
- Bronkofoni,
- Vokal fremitusta artma,
- Perküsyonla matite.

Dehidratasyon varlığında oskültasyon bulguları olmayabilir. Lober pnömoninin iyileşme döneminde ve bronkopnömonide dinlemekle krepitan raller ya da sekretuar kaba raller duyulabilir Göğüs oskültasyonunda bronşiyal solunum olmaksızın hışıltı varlığı, alt solunum yolu enfeksiyonu etiyolojisinde viral etkenleri ya da atipik bakteriyel etkenlerini düşündürür.

DSÖ tarafından gelişmekte olan ülkelerde pnömoninin klinik tanısı için düzenlenen rehberlerde taşipne ve çekilmeler ASYE için en iyi iki belirteç olarak verilmektedir ^{13,14,16}. (Tablo 6). Ancak unutulmamalıdır ki taşipne astım, kalp hastalıkları ve metabolik asidozda da görülebilir.

Tablo 2.5: Yaşa göre solunum sayıları ve taşipne ölçütleri (DSÖ).

Yaş	Normal Solunum Hızı (Solunum hızı/dakika)	Takipne sınırı (Soluk/dakika)
0-2 ay	40-60	60
3-11 ay	25-40	50
1-5 yaş	20-30	40
≥ 5 yaş	15-25	30-20

Radyolojik olarak kanıtlanmış pnömonide, klinik bulguların özgüllük ve duyarlılıkları çok sayıda çalışmada değerlendirilmiştir ¹³⁰. Bir çalışmada solunum hızının >50 solunum/dk olması, oksijen doygunluğunun <%96 ölçülmesi ve 12 ayın altındaki çocuklarda burun kanadı solunumu varlığı radyografik olarak doğrulanmış pnömoniyle yüksek oranda uyumlu bulunmuştur. Pnömoni tanısında gözlemlenilen bulgular akciğerlerin dinleme bulgularından daha yardımcı olmaktadır ¹³¹.

ASYE şüphesi durumunda hastanın yaşı, mevsimsel olarak toplumda dolaşan mikroorganizmalar (salgın varlığı), ateş ve/veya titreme, hızlı solunum, solunum güçlüğü belirtileri (göğüste çekilmeler, vb.), göğüs ağrısı ve/veya karın ağrısı, öksürük (balgamlı-balgamsız, boğmaca benzeri), halsizlik, iştahsızlık, uykuya eğilim, bulantı/kusma, baş ağrısı, miyalji, burun akıntısı, farenjit, ishal, belirtilerin varlığı, belirtilerin süresi, daha önceden geçirilmiş benzer tablonun varlığı, beslenme ve sıvı alımı durumu, kreş bakımı, yatılı okul/yurtta konaklama öyküsü, son 3 ayda antibiyotik kullanım öyküsü, aşılama öyküsü, tüberkülozlu (TB'li) kişi ile yakın temas öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır.

Hastanın fizik muayenesinde genel görünüm, vital bulgular, solunum güçlüğü bulguları ve oksijen (O₂) gereksinimi, göğüs muayenesinde oskültasyon bulguları değerlendirilmelidir. Sütçocuklarında ve daha büyük çocuklarda hastanın genel görünümü, toksisite bulguları, bilinç durumu, çevreye ilgisi ve aktivitesi, siyanoz varlığı, beslenme durumu, huzursuzluğunun olup olmadığı kliniğinin şiddetini belirlemede önemlidir.

Pnömonili çocuklarda ateş en sık saptanan bulgulardan biridir. Ancak sütçocuklarında *C.trachomatis* ve diğer patojenlerle ateş olmadan da pnömoni görülebilir. Diğer taraftan, yüksek ateş küçük çocuklarda pnömoninin tek bulgusu olabilir ¹³². Beş yaşın altında, pnömoninin hiçbir klinik bulgusu olmayan, yüksek ateş ($\geq 39^0$ C) ve lökositozu (BK $\geq 20000/mm^3$) olan çocukların %26'sında radyolojik olarak pnömoni varlığı gösterilmiştir ¹³³.

Taşıpne, hipoksemi (oda havasında, nabız oksimetresinde transkutanöz O₂ satürasyonu $\leq 92\%$), göğüste çekilmeler (interkostal, subkostal veya suprasternal),burun kanadı solunumu, inleme gibi solunum güçlüğü bulguları olup olmadığı pnömoni şiddetini belirlemede önemlidir (Tablo 5). Süt çocuklarında huzursuzluk hipokseminin ilk belirtisi olabilir. Hipoksik sütçocukları ve çocuklar siyanotik görünmeyebilir. Solunum iş yükünün arttığı çocuklarla, özellikle huzursuz ya da uykuya eğilimli, aktivitesi azalmış çocuklar hipoksemi açısından mutlaka değerlendirilmelidir ¹³⁴.

Tablo 2.5: Pnömoni şiddetinin yaşa göre derecelendirmesi

	Hafif	Ağır
Süt çocuğu	Ateş $<38.5^{\circ}\text{C}$ SS $<50/\text{dk}$ Hafif çekilme Oral beslenir	Ateş $>38.5^{\circ}\text{C}$ SS $>70/\text{dk}$ Orta/ağır çekilme Burun kanadı solunumu Siyanoz veya hipoksemi İntermittan apne İnleme Beslenemez
Çocuk	Ateş $<38.5^{\circ}\text{C}$ SS $<50/\text{dk}$ Hafif solunum güçlüğü Kusma yok	Ateş $>38.5^{\circ}\text{C}$ SS $>50/\text{dk}$ Ciddi solunum güçlüğü Burun kanadı solunumu Siyanoz veya hipoksemi İnleme Dehidratasyon

2.4 Tanı

Çocuklarda ASYE tanısında geleneksel olarak iki evre vardır;

1. Klinik tablonun öykü, fizik muayene ve göğüs radyografisi ile tanımlanması
2. Etiyolojinin mikrobiyolojik, serolojik ve moleküler testlerle belirlenmesi

DSÖ ASYE'yi, artan solunum sayısına, akut öksürük ya da solunum güçlüğü bulgularının eşlik ettiği klinik bir tablo olarak tanımlar. Bu tanımın amacı, ASYE insidansının çok yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerde, büyük ölçüde, yaşam kurtarıcı antibiyotiklere erişimi sağlamaktır; ancak özgüllüğü düşük bir tanımdır. Ayrıca yine DSÖ'nün göğüs alt duvarında çökme bulgusunun temel alındığı ağır ASYE tanımı, bu ülkelerde, erken dönemde hastaneye yatışı gerçekleştirerek, ağır ASYE'ye bağlı ölümlerin azaltılmasını sağlamaya yönelik, özgüllüğü düşük bir tanımlamadır ^{135, 136}. Endüstrileşmiş ülkelerde ASYE tanısında altın standart akciğer grafisidir. ASYE; ateş ve/veya akut solunumsal belirtilerle birlikte akciğer grafisinde parankimal tutulum olarak tanımlanır ¹³.

2.4.1 Radyolojik Değerlendirme

Akciğer grafisi, gelişmiş ülkelerde ASYE tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Yine de, yaş küçüldükçe grafinin yorumunda değişkenlik olduğu gösterilmiştir ¹³⁷. Normal akciğer grafisi pnömoni tanısını dışlamaz. Ateş ve taşipne daha erken başladığından, radyolojik değişiklikler henüz görülebilir düzeyde değil iken bir hastada ASYE düşünülebilir. Aşağıda ASYE ile başvuran bir çocukta akciğer grafisi çekilmesinin yararlı olacağı durumlar yer almaktadır ^{14,15}:

- Odağı bilimeyen 39°C ateşle başvurmuş, beş yaş altında çocuklar,
- Komplikasyon (plevral efüzyon, vb) düşünülmesi,
- Atipik semptomlar veya tedaviye yanıtızlık,
- Devam eden semptomların olması.

Toikka ¹³⁸ ve arkadaşlarının 126 pnömonili hasta üzerinde yaptıkları bir araştırmada grafi bulgularını ikiye ayırmışlardır: Grup 1 (tüm akciğeri kapsamayan intertisyel infiltrasyon, hafif alveolar infiltrasyon, hiperaerasyon, perihiler pnömoni); Grup 2 (belirgin, tüm akciğeri kapsayan intertisyel değişiklikler, belirgin alveolar infiltrasyon, lobar alveolar infiltrasyon, plevral sıvı, apse formasyonu, atelektazi). Grup 1'de % 39 bakteriyel, % 45 viral etken saptanırken grup 2'de % 69 bakteriyel, % 18 viral etken saptanmıştır.

Akciğer grafisinde saptanan lobar konsolidasyon, plevral efüzyon veya parankimal nekroz (pnömosel, vb.) genellikle bakteriyel pnömoninin göstergesidir. Bronşiyolitte radyolojik olarak her iki akciğerde havalanma fazlalığı (yedi kostadan fazla havalanma, kostaların paralel hale gelmesi, diyaframda düzleşme, mediasten ve kalp alanında küçülme, yan grafide retrosternal hava mesafesinde artış), peribronşiyal infiltrasyonlar ve atelektaziler

görülebilmek ²². Radyolojik olarak difüz retikülonodüler infiltrasyon veya difüz buzlu cam görünümü ile karakterize interstisyel pnömonide etken çoğunlukla virüslerdir.

2.4.2 Laboratuvar İncelemeleri

ASYE tanısında klinik değerlendirmenin yanında birçok laboratuvar testinden yararlanılmaktadır. Lökosit sayısı, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) enfeksiyon belirteçleri olarak kullanılmaktadırlar; fakat hiçbir bakteriye, viral veya karma (bakteriyel + viral) enfeksiyonu ayırttırmaz ¹³⁻¹⁵.

Bakterilerle oluşan akciğer enfeksiyonlarının kesin tanısı, mikroorganizmanın kandan ve/ya da alt solunum yolundan izolasyonu ile mümkündür. Çoğu kez kan kültürü negatif sonuçlanır ve diğer invazif işlemleri günlük uygulamada yerine getirmek mümkün olamamaktadır. Hastaneye yatırılan hastalarda kan kültürü pozitifliği oranı %10-20 iken, bu oran parapnömonik efüzyonlu veya ampiyemli hastalarda %30-40'a çıkmaktadır ¹³⁹. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında kültür için örnekler balgam, indüklenmiş balgam, nazofarengeal aspirat (NFA), entübe çocuklarda endotrakeal aspirat (ETA) ve bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısından elde edilebilir. Ancak bu örneklerden elde edilen mikroorganizmalar, nazofarengeal flora ile kolonizasyonu gösterebilir. Bu nedenle, DSÖ düşük gelirli ülkelerde klinik parametrelere dayanarak pnömoni tanısının konmasını önermektedir. Mulholland ve arkadaşları, bu parametrelerin özgüllük ve duyarlılıklarının hem gelişmekte olan (örneğin Filipinler) hem de gelişmiş (örneğin İsviçre) ülkelerde benzer olduğunu ortaya koymuştur ¹⁴⁰.

Beş yaşın altında, ateşin $\geq 39^{\circ}\text{C}$ olduğu ve odağın saptanamadığı durumlarda hastayı değerlendirmede tam kan sayımından yararlanılabilir. Bu durumda lökosit sayısı $15,000/\text{mm}^3$ 'ün, özellikle de $20,000/\text{mm}^3$ üzerinde ise bakteriyel nedenler ön planda düşünülmelidir ¹³⁴. Korppi ¹⁴¹ ve arkadaşlarının 132 olguda lökosit sayısı, sedimentasyon, prokalsitonin (PCT) seviyesi ve akciğer grafi bulgularının pnömokokal ile viral etiyolojiyi ayırmada üstünlüğünü araştırdıkları çalışmalarında; CRP > 80 mg/L, lökosit > 17,000, PCT > 0.8 mg/L, ESH > 63 mm/saat birlikteliğinin pnömoni etkeni olarak pnömokokları öngörme duyarlılığı % 61, özgüllüğü % 65 olarak bulunmuştur. Eğer bu kombinasyona akciğer grafisinde alveolar infiltrat da eklenirse duyarlılık % 82, özgüllük % 34 olarak saptanmıştır.

Enfekte epitel hücreleri içeren nazofarengeal aspirat örneklerinin immünofloresan yöntemle incelenmesi ve viral antijen bakılması, viral etkenlerin belirlenmesi için kullanılan duyarlı testlerdir. Materyal uygun şekilde alınmaz ve laboratuvara taşınmazsa yanlış negatif

sonuç elde edilebilir. Uygun mevsimde, RSV, PIV tip 1, 2, 3, influenza A, influenza B, adenovirüs ve rinovirüs enfeksiyonlarının hızlı tanısı için nazofarengeal aspiratta özgül viral antijenler (Ag) aranabilir. Viral antijen arayan testler, özellikle hastanede yatan hastalarda, elde edilecek sonuç tedavi kararını değiştirecek ise (gereksiz antibiyotik tedavisini önlemek) yapılmalıdır. Ancak bu grupta viral pnömonilere eşlik eden bakteriyel enfeksiyon olasılığı da (%30-40) akılda tutulmalıdır ¹⁴². *M. pneumoniae* ve *C.pneumoniae*'nin nazofarengeal aspiratta polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi nükleik asit çoğaltma teknikleri ile gösterilmesi tanısal değeri yüksek araştırmalardır.

2.5 Tedavi

Ana prensip oksijenlenmenin sağlanması, yaşamsal fonksiyonların desteklenmesi ve etken mikroorganizmanın temizlenerek klinik hastalığın iyileşmesidir.

Hipoksemik çocuklarda mortalite riski yüksektir. Hipoksemik hastalarda, oksijen gereksinimini tam olarak değerlendirmede ve hastanın izlenmesinde transkütanöz nabız oksimetresi kullanılır. Transkütanöz nabız oksimetresi çocuk sakin iken uygulanmalıdır. Hastanın dolaşım bozukluğu varsa, transkütanöz nabız oksimetresi doğru sonuç vermeyebileceğinden arteriyel kan gazı alınması uygun olur ¹⁴³. Oda havasında, transkütanöz nabız oksimetresinde O₂ satürasyonu ≤ 92 ise ya da transkütanöz nabız oksimetresi bulunmadığı koşullarda santral siyanoz varlığı, göğüs duvarında çekilmeler, inleme, huzursuzluk, solunum hızı sütçocuklarında >70 /dk, daha büyük çocuklarda >50 /dk ise oksijen tedavisi uygulanmalıdır ¹⁴⁴.

Ağrı, pnömonilerde plevra (plevral efüzyon) ya da üst solunum yollarının tutulumu ile birlikte ortaya çıkar. Ağrı ya da rahatsızlık duygusu, metabolik hızı ve O₂ gereksinimini arttırması nedeniyle, solunumsal fonksiyonları ciddi oranda kötüleştireceğinden tedavi edilmelidir ^{13,14,15}. Ağrı için en sık parasetamol (15 mg/kg/doz) kullanılır ve gereksinime göre günde 4-6 kez verilebilir. Aspirin ağrı tedavisinde viral enfeksiyonu olan olgularda Reye sendromu ile ilişkisi nedeniyle kullanılmaz. Hastaların mümkün olduğu kadar az rahatsız edilmesi (fizik muayene, kan alma, vb.), metabolik hızı azaltarak, gereksiz O₂ tüketimini engeller.

Solunum sıkıntısı ya da yorgunluğu olan hastalar sıvı alamayabilirler. Bu nedenle sıvı tedavisi enteral ya da intravenöz yolla yapılabilir. Uygunsuz ADH riski nedeniyle serum

elektrolitleri kontrol edilmelidir ¹⁴⁵. Özellikle solunum iş yükü artan pnömonili çocuklarda uygun kalorinin sağlanması ile artan enerji gereksinimi karşılanır. Anne sütü alan bebeklerde emzirme, hastanın durumu uygunsa sürdürülür. Malnütrisiyonu olan ve pnömoni nedeni ile hastaneye yatırılan çocuklarda çinko (Zn) kullanımı iyileşmeyi hızlandırarak, hastanede yatış süresini kısaltmaktadır ¹⁴⁶. Nazogastrik sondalar, solunumu daha da bozabildikleri için, çok ağır pnömonilerde ve nazal pasajı dar olan bebeklerde kullanılmamalıdır. Kullanılacak olursa, en küçük sonda tercih edilmelidir.

Tüm bunların yanında bilinmektedir ki komplikasyon gelişmemiş toplum kökenli pnömonilerde hava yolu temizlenmesi için, göğüs fizyoterapisinin tedaviye ek katkısı kanıtlanmamıştır. Öksürük (mukolitik, ekspektoran, dekonjestan, öksürük kesiciler) şurupları ise önerilmemektedir ¹³⁻¹⁶.

Daha güvenilir ve hızlı tanısal testler geliştirilene kadar, çocuk hastaların büyük bir bölümünde antibiyotik tedavisi ampiriktir. Ampirik tedavi, yaşa göre en sık görülen olası patojenler ve yerel mikrobiyolojik veriler temel alınarak düzenlenir. Tedavinin seçimi; hastanın yaşı, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları, farklı patojenlerin bölgesel ve mevsimsel prevalansı, bölgesel antibiyotik direnci bilgileri ve direnç gelişimini kolaylaştıran kişisel risk faktörlerine dayandırılmalıdır. Bu verilerin dikkate alınarak hazırlandığı pnömoni tanı ve tedavi rehberlerine uyulması morbidite ve mortaliteyi azaltır.

Yenidoğanlarda ampisilin ve gentamisin uygulanır; klamidyalar için makrolid eklenebilir. Daha büyüklerde amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, sefuroksim aksetil ve sefdinir kullanılabilir. Beş yaş üzerindeki çocukların atipik pnömonisinde makrolid veya doksisisiklin (>7 yaş) seçilebilir. Hastaneye yatırılan ve komplike olmayan pnömonilerde intravenöz ampisilin-sulbaktam, sefuroksim, seftriakson veya sefotaksim uygundur. Tedaviye yanıt olmaması, beta-laktam alerjisi ve toplum kökenli metisiline dirençli *S.aureus* varlığında teikoplanin, vankomisin, klindamisin veya linezolid uygun olabilir. Özgün bakteriyel etken saptandığında antibiyoterapi için gereği yapılmalıdır ^{13,14,15}.

Viral pnömonide bakteriyel süperenfeksiyon gelişebilir. Bununla birlikte hastanede yatan viral pnömonili çocuklarda antibiyotiklerin kullanılmaması, ampirik antibiyotik tedavisi kadar güvenli bulunmuştur ¹⁴⁷. Özellikle influenza pnömonisinde tedavi belirtilerin başlamasından sonra ilk 48 saat içinde verilirse etkindir ¹⁴⁸.

Bronşiyolitte bronkodilatör tedavinin yeri tartışmalıdır. İngiltere’de ipratropium bromid, ABD’de ise genellikle salbutamol tercih edilmektedir; ancak bu ajanların kısmi etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Bronşiyolitte semptomlar astıma benzediği için tedavide ilk kullanılan ajan bronkodilatörler olmuştur, ancak inhale salbutamolün hafif ve orta ağırlıktaki bronşiyolitlilerde klinik skoru düzeltmede kısa süreli orta derecede etkili olduğu, fakat oksijen saturasyonunu düzeltme, hastaneye yatışı engellemede ve hastaneden çıkmayı kolaylaştırmada iyileştirici etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Çünkü mukozal ödem, sekresyonların artışı, intralüminal inflamatuvar hücreler ve bronkospazm gibi faktörlerin tümünün bronşiyolitte obstrüksiyonuna neden olduğu bilinmektedir. İn hale salbutamol tedavisinin bazen hipoksiyi ve solunum sıkıntısını arttırıcı etkisi de olduğu bilindiğinden hışıltısı olan hastalarda tek doz denenebilir, fayda görmüyorsa tekrarlanmamalıdır ¹⁴⁹.

Rasemik epinefrin (D ve L formu 1:1 karışımı epinefrin) hem alfa adrenerjik etkisiyle bronşiyol duvarında vazokonstriksiyon yaparak ödem ve mukus oluşumunu azaltır hem de β_2 -agonist etkisiyle bronkodilatör etki sağlar. Bu çift etkisinden dolayı bronşiyolit tedavisinde inhale olarak denenmeye başlanmıştır. İlk çalışmalarda etkisi olumlu bulunurken, daha sonraki daha geniş kapsamlı çalışmalarda inhale rasemik epinefrinin sadece kısa süreli iyileştirici etkisinin olduğu, acil poliklinikten daha çabuk taburcu edilmesine katkı sağladığı, ancak daha sonraki klinik skor, oksijen durumu, hastaneye yatış gereksinimi, hastanede yatış süresi, rölaps oranı üzerine plasebo ya da salbutamol tedavisinden daha etkin olmadığı gösterilmiştir ^{150, 151, 152, 153}. Bu çalışmalar sonucunda, bronşiyolit tedavisinde inhale epinefrinin rutin kullanımı önerilmemektedir. Ancak kısa süreli olumlu etkilerinden dolayı, acil servise başvuran veya yatırılan orta-ağır bronşiyolitli vakalarda inhale salbutamol tedavisine alternatif olarak denenebilir. Ülkemizde rasemik epinefrin bulunmamaktadır, yerine adrenalin (L-epinefrin, 1/1000’lik adrenalin ampul, 1 mg/1cc) taşikardi, aritmi ve hipertansiyon yapıcı etkilerine dikkat edilerek nebulizatörle verilebilir.

İnhale ve oral steroidler hışıltı gibi semptomları azaltmak için verilmektedir. Tekrarlayan hışıltılı ve astımlı bebeklerde yararlı olabilir. Steroidler inflamasyon yanıtını baskılamakla birlikte viral çoğalma ve atılımın uzamasına yol açar. Klinik çalışmalarla yararı her zaman kanıtlanamadığından rutin kullanımı önerilmez ¹⁵⁰.

Antiviral tedaviler viral etkenlerin anlatıldığı yukarıdaki bölümde anlatıldığından tekrar burada değinilmemiştir.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Bu çalışma ileriye dönük, kesitsel, ilaçsız, klinik, tanımlayıcı bir araştırmadır. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Servisine Ekim 2010 – 31 Mayıs 2011 tarihleri arasında akut alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvuran ve hastaneye yatırılan 0-16 yaş arasında olan 156 çocuk çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hasta kriterleri; son 48 saattir yüksek ateş, öksürük, hışıltı, hızlı solunum, dispne, siyanoz, çekilme, akciğer oksültasyonunda ral, ronkus duyulması bulgularından en az ikisinin bulunması ve/veya akciğer grafisinde alveolar, lobar, interstiyel infiltrasyonların görülmesi ile olarak belirlendi.

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan hastaların velileriyle görüşülerek nazofarengeal sürüntü örneklerinin nasıl alınacağı konusunda bilgi verilerek rızaları alındıktan sonra nazofarengeal sürüntü örnekleri ince saplı bir eküvyon ile burun deliklerinden girilip, direnç noktası geçildikten sonra posterior farinks ve burun konkalarına sürülerek alındı. Entübe hastalardan aspirasyon ile trakeal aspirat materyali alındı. Alınan örnekler penisilin/streptomisin içeren antibiyotik ve $(\text{NaCO}_3)_2$ tampon çözeltisi içeren MEM Gibco firmasına ait viral transport besiyeri ile soğuk zincire uygun bir koşulda mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı.

Materyalin laboratuvar incelemesi: Alınan örnekler standart viral transport besiyeri ile soğuk zincire uygun bir koşulda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına gönderildi. Laboratuvara ulaştırılan örnekler aynı gün içerisinde çalışılacaksa $+4^\circ\text{C}$ ' de, 24 – 48 saat içerisinde çalışılacaksa -20°C ' de, daha uzun süre sonra çalışılacaksa -80°C ' de bekletildi.

Hasta örneklerinden viral RNA izolasyon işlemi Roche firmasının “High Pure viral nucleic acid ” ekstraksiyon kiti kullanılarak yapıldı. Bu işlem sonucunda viral DNA ve RNA saf hale getirildi. Viral örnekler arasında hem RNA hem DNA virüsleri bulunduğu için RNA virüslerinden ABI firmasının “ High Capacity cDNA Revers Transcription ” kiti kullanılarak komplementer DNA sentezi gerçekleştirildi. Çoğaltma işini gerçekleştirmek için ABI 7500 Real time PCR cihazı, DNA çoğaltım işlemi için “Taqman Gene Expression Master mix” kiti

kullanılmıştır. Sonuçlarının değerlendirilmesi ABI 7500 RT-PCR cihazındaki çoğalmalarının izlenmesi ile elde edilmiştir.

Birinci multipleks PCR reaksiyonu influenza A, influenza B, metapnömovirüs için; ikinci multipleks PCR reaksiyonu RSV A, RSV B, rinovirüs için; üçüncü multipleks PCR reaksiyonu parainfluenza 1, parainfluenza 2, parainfluenza 3 ve dördüncü multipleks PCR reaksiyonu coronavirüs 229E, coronavirüs OC43, coronavirüs NL63 için primer ve prob seti oluşturulmuştur.

Hastaların değerlendirilmesi ve izlemi: Başvuru anında araştırmaya alınan vakaların ayrıntılı öyküleri alındı, fizik muayene bulguları yapıldı ve vaka formu dolduruldu. Vakaların klinik bulguları kaydedildi. Her hastanın çekilen akciğer grafisi bir pediatrik radyolog tarafından yorumlandı. Hastanın solunum yolu enfeksiyonu için uygun tedavisi düzenlenerek izleme alındı. Antibiyotik kullanma gereksinimi, klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularıyla akut bakteriyel alt solunum yolu enfeksiyonu varlığı dışlanamayan vakalara göre belirlendi. Antibiyotik olarak intravenöz semisentetik penisilin türevi (ampisilin-sulbaktam) veya seftriakson seçildi. Hasta yoğun bakıma alındıysa daha geniş spektrumlu antibiyoterapi uygulandı. Hışıltılı solunum, nefes darlığı, ekspiriyum uzaması gibi bulguları olan hastalara inhale steroid (budesonid) ve inhale beta-2 agonist bronkodilatör (salbutamol sulfat) tedavisi uygulandı.

Hastaların yatış süreleri, oksijen / bronkodilatör / steroid / antibiyotik kullanma durumları ve yoğun bakım ihtiyacı kaydedildi. Hastalar izlem sırasında gelişen komplikasyonlar açısından da izlendi.

3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS) 19 programı kullanıldı. Kantitatif verilerin analizi için normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Simirnov testi ile incelenmiş olup; normal dağılım sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde nonparametrik yöntemler kullanılmıştır. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında independent t testi ve Mann Whitney U testleri kullanılmıştır. Kantitatif verilerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Pearson Correlation ve Kendall Taub test kullanılmıştır. Kategorik cevap değişkenin ikili (diotom) ve çoklu (multinomial) kategorilerde açıklayıcı değişkenlerle sebep-sonuç ilişkisini

belirlemek için lojistik regresyon testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson chi-square ve Fisher's Exact testleri kullanılmıştır. Kantitatif veriler tablolarda ortalama $\pm$ SD (standart sapma) ve medyan $\pm$ IQR değerleri şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0.05'ten büyükse anlamsız 0.05'ten küçük ise anlamlı kabul edilmiştir.

3.2 ETİK KURUL ONAYI

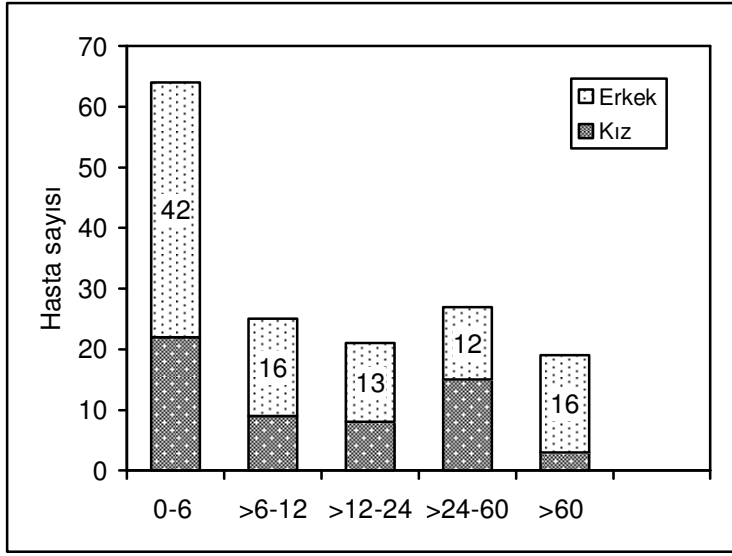
Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 06.08. 2010'da onaylandı (2010/397-94) ve İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklendi (Proje No: 9948).

4. BULGULAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Servisine Ekim 2010 – 31 Mayıs 2011 tarihleri arasında akut alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvuran ve hastaneye yatırılan 0-16 yaş arasında olan 156 çocuk çalışmaya alındı.

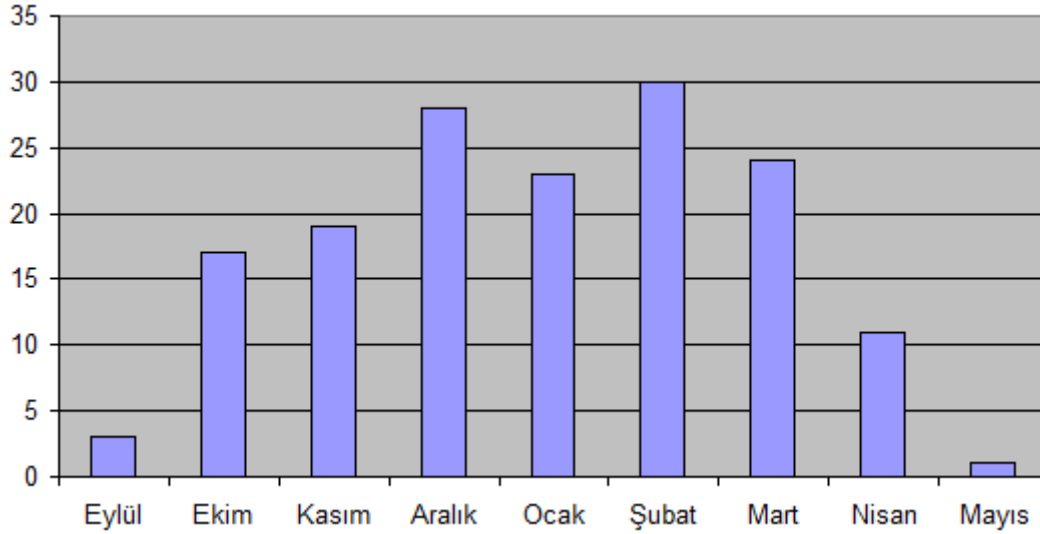
4.1. ÇALIŞMA GRUBU VE ÖZELLİKLERİ

Hastaların yaş ortalaması 28.2 ± 42.1 ay (dağılım 1-200 ay, ortanca 11 ay) idi. Hastaların kız/erkek oranı 57/99 (% 36.5/63.5) idi. 0-6 arasında 22 kız-42 erkek, >6-12 ay arasında 9 kız-16 erkek, >12-24 ay arasında 8 kız-13 erkek, >24-60 ay arasında 15 kız 12 erkek, > 60 ay 3 kız-16 erkek mevcuttu. Yaş ve cinsiyet dağılımı Şekil 4.1'de belirtilmiştir.



Şekil 4.1: Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı.

Hastaları başvuru aylarına göz atacak olursak en sık Aralık ve Şubat ayında hastaneye geldiklerini saptadık (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Tüm hastaların başvuru ay dağılımı.

ASYE tanısı ile yatırılan tüm hastaların laboratuvar incelemelerinde lökosit değeri ortalama $10,849 \pm 8,025$ / μ L polimorf nüveli lökosit (PNL) ortalama $5,094 \pm 4,156$ / μ L, lenfosit değeri ortalama $3,810 \pm 4,651$ / μ L, CRP ortalama 26.10 ± 52.93 mg/L (N <5 mg/L), LDH (laktik dehidrogenaz) ortalama 670 ± 454 U/L (N 180-430 U/L), kreatinin kinaz (CK) ortalama $87,15$ U/L (N 39-308 U/L), ALT (alanin aminotransferaz) değeri ortalama $43.6 \pm$

132 U/L (N <45 U/L), AST (aspartat aminotransferaz) değeri ortalama 64.39 ± 224 U/L (N <60 U/L) idi. Elektrolit değerleri ise sodyum (Na) 136.4 ± 2.7 mmol/L (N 136-145 mmol/L), kalsiyum (Ca) 9.1 ± 1 mg/dL (N 8.4-10.4 mg/dL) ve fosfor (P) 4.7 ± 1.1 mg/dL (N 4-6.5 mg/dL) saptandı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Tüm hastaların laboratuvar incelemeleri

	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Maksimum
Lökosit (/μL)	10,849.42	8,025.79	9,500.00	75,600.00
PNL (/μL)	5,094.42	4,156.04	4,200.00	21,130.00
Lenfosit (/μL)	3,810.63	4,651.81	3,200.00	56,000.00
CRP (mg/L)	26.10	52.93	6.25	325.00
LDH (U/L)	670.08	454.10	596.00	2,893.00
CK (U/L)	87.15	80.41	56.00	308.00
ALT (U/L)	43.65	132.97	23.00	1,547.00
AST (U/L)	64.39	224.37	31.00	2,731.00
Na (mmol/L)	136.41	2.73	137.00	143.00
Ca (mg/dL)	9.18	1.08	9.00	11.00
P (mg/dL)	4.73	1.13	5.00	9.00

PNL: polimorf nüveli lökosit; CRP: C reaktif protein; LDH: laktat dehidrogenaz; CK: kreatinin kinaz; ALT: alanin transaminaz; AST: aspartat aminotransferaz; Na: sodyum; Ca: kalsiyum; P: fosfor.

Hastaların %47.1 (n=74)'inde ek hastalık mevcuttu. Astım 16 hastada (%21.6), kronik akciğer hastalığı 12 hastada (%16.2), doğumsal metabolik hastalık 10 hastada (%13.5), lösemi 8 hastada (%10.8), doğumsal kalp hastalığı 5 hastada (%6.8), primer immün yetersizlik 5 hastada (%6.8), kronik karaciğer hastalığı 4 hastada (%5.4), nörolojik hastalık 3 hastada (%4.1), gastroözofageal reflü 2 hastada (%2.7) eşlik etmekteydi. Hastaların 150'si şifa ile taburcu edilirken 6'sı eksitus oldu. Viral etken saptanma oranı %30.8 olarak tespit edildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Tüm hastaların klinik özellikleri

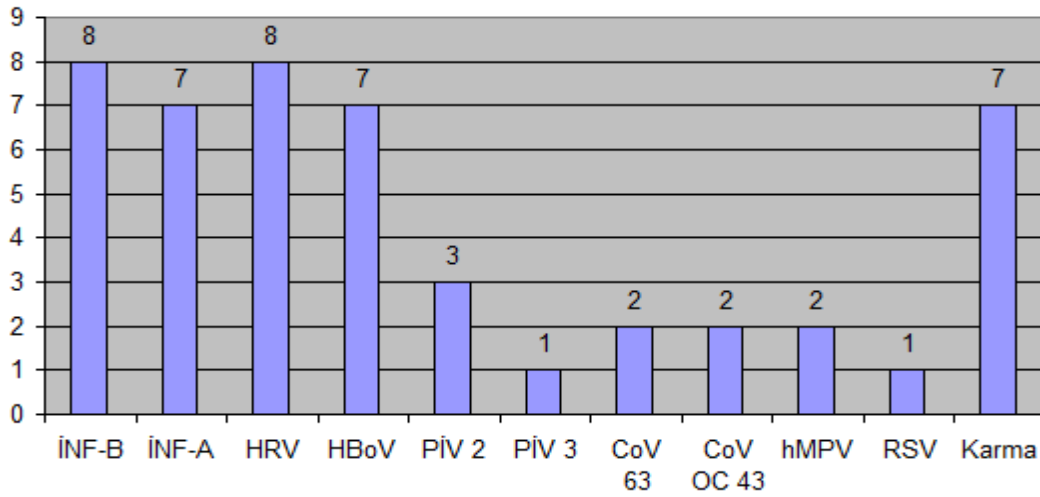
		Görülme sıklığı (n)	Yüzde (%)
Ek Hastalık	YOK	82	52.6%
	VAR	74	47.4%
	Astım	16	21.6%
	Kronik akciğer hastalığı	12	16.2%
	Doğumsal metabolik hastalık	10	13.5%
	Lösemi	8	10.8%
	Doğumsal kalp hastalığı	5	6.8%
	Primer immün yetmezlik	5	6.8%
	Kronik karaciğer Hastalığı	4	5.4%
	Nörolojik hastalık	3	4.1%
	Gastroözofageal reflü	2	2.7%
	Solid Tümör	1	1.4%
	Akondroplazi	1	1.4%
	Karaciğer Nakli	1	1.4%
	Kemik İliği Nakli	1	1.4%
	Malnütrisyon	1	1.4%
Prognoz	Şifa	150	96.2%
	Eksitus	6	3.8%
Viral Etken	Yok	108	69.2%
	Var	48	30.8%

4.2. VİRAL ETKEN SAPTANAN GRUBUN ÖZELLİKLERİ

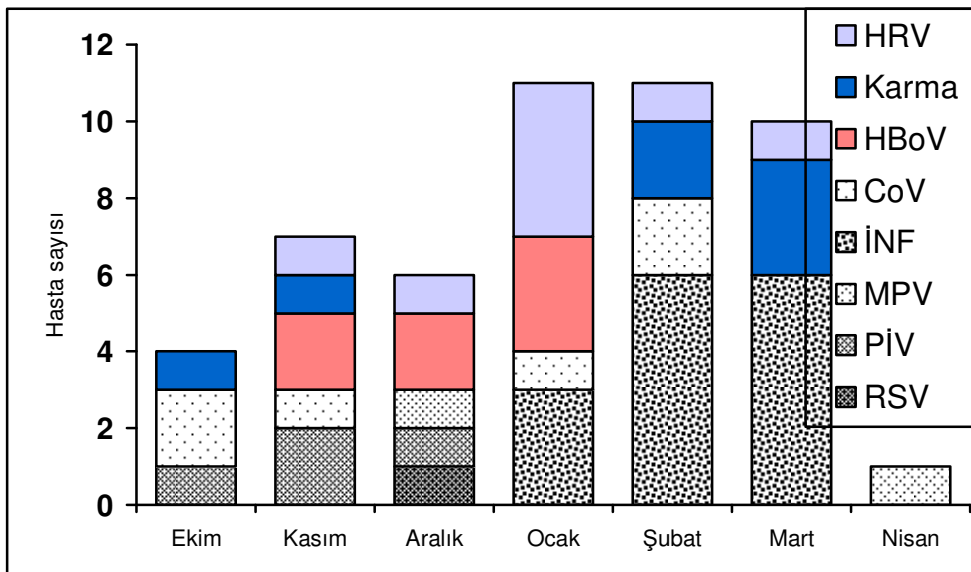
ASYE tanısı ile yatırılan 156 hastanın 48'nde bir veya birden fazla viral etken saptandı.

İnfluenza 15 hastada, rinovirüs 8 hastada, HBoV 7 hastada, CoV 4 hastada, PİV 4 hastada, hMPV 2 hastada, RSV bir hastada tespit edildi. Karma enfeksiyonlar RSV+HboV (1 hasta), HBoV+CoV (1 hasta), HRV+HboV (1 hasta), HRV+İNF B (2 hasta), RSV+HBoV+hMPV (1 hasta), HRV+hMPV+PİV3 (1 hasta) olarak saptandı (Şekil 4.3). Saptanan viral etkenlerin aylara göre dağılımı Şekil 4.4'te sunulmuştur.

Şekil 4.3: Saptanan viral etkenler ve dağılımı



Şekil 4.4: Viral etkenlerin aylara göre dağılımı



Viral etken saptanan 48 hastanın 33'ü erkek, 15'i kız idi. En sık Ocak (10 hasta), Şubat (11 hasta) ve Martta (10 hasta) hastaneye başvuru gözlendi. Hastaların 25'inde ek hastalık eşlik etmekteydi. Bu özellikler viral etken saptanmayan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Viral etken saptanan ve saptanmayan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik		Etken yok (n)	Etken var (n)	P değeri
Cinsiyet	Kız	42	15	0.36
	Erkek	66	33	
Başvuru ayı	Ocak	13	10	0.344
	Şubat	19	11	
	Mart	14	10	
	Nisan	10	1	
	Mayıs	1	0	
	Eylül	2	1	
	Ekim	14	1	
	Kasım	13	3	
	Aralık	22	6	
Ek Hastalık Durumu	YOK	59	23	0.438
	VAR	49	25	

Viral etken saptanan 38 hastada öksürük, 4 hastada ishal, 3 hastada kusma, 1 hastada morarma yakınması mevcuttu. Ateş 34 hastada tanımlanmaktaydı. Fizik muayenede 27 hastada taşipne, 10 hastada interkostal çekilme, 19 hastada hışıltı ve 20 hastada oskültasyonda ral mevcuttu. Bu özelliklerin hiç biri viral etken saptanmayan hastalar ile istatistiksel anlamlı bulunmadı. ($p<0.05$). Viral etken saptanan hastalarda solunum sıkıntısı olmaması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Tablo 4.4: Viral etken saptanan ve saptanmayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik		Etken yok (n)	Etken var (n)	P değeri
İshal	YOK	103	44	0.459
	VAR	5	4	
Kusma	YOK	101	45	1
	VAR	7	3	
Morarma	YOK	100	47	0.227
	VAR	8	1	
Göğüs ağrısı	YOK	103	48	0.154
	VAR	5	0	
Ateş	YOK	43	14	0.202
	VAR	65	34	
Öksürük	YOK	30	10	0.359
	VAR	78	38	
Solunum sıkıntısı	YOK	62	35	0.047
	VAR	46	13	
Taşipne	YOK	50	21	0.768
	VAR	58	27	
Ral	YOK	63	28	1
	VAR	45	20	
İnterkostal Çekilme	YOK	79	38	0.423
	VAR	29	10	
Hışıltı	YOK	61	29	0.646
	VAR	47	19	

Viral etken saptanan hastaların yaş ortalaması 14 ± 39 ay idi. Hastaların ortalama olarak 7 ± 6 gün hastanede yatışı gerekti. Laboratuvar incelemelerinde lökosit değeri ortalama $9300 \pm 7200/\mu\text{L}$, PNL ortalama $4105 \pm 4300/\mu\text{L}$, lenfosit değeri ortalama $3210 \pm 2030/\mu\text{L}$, CRP ortalama 7.45 ± 23.25 mg/L (N <5 mg/L), LDH ortalama 622 ± 161 U/L (N 180-430 U/L), CK ortalama 36.5 ± 27 U/L (N 39-308 U/L), ALT değeri ortalama 22 ± 13.5 U/L (N <45 U/L), AST değeri ortalama 31 ± 20.5 U/L (N <60 U/L) idi. Elektrolit değerleri ise Na 136.04 ± 2.95 mmol/L (N 136-145 mmol/L), Ca 9.34 ± 0.66 mg/dL (N 8.4-10.4 mg/dL) ve P 4.57 ± 1.2 mg/dL (N 4-6.5 mg/dL) saptandı (Tablo 4.5). Viral etken saptanmayan hastalar ile karşılaştırıldığında LDH düzeyinde yüksek saptanması ile CK değerinin normalin altında saptanması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Tablo 4.5: Viral etken saptanan ile saptanmayan hastaların özelliklerin karşılaştırılması

Özellik		Etken yok (n=108)	Etken var (n=48)	P değeri
Yaş	Medyan±IQR	9±34	14±39	0.059
Yatış Süre		6±7	7±6	0.642
Lökosit (/µL)		9700±6750	9300±7200	0.827
PNL (/µL)		4200±4730	4105±4300	0.858
Lenfosit (/µL)		3200±2275	3210±2030	0.619
CRP (mg/L)		5.9±24.4	7.45±23.25	0.968
LDH (U/L)		552±218	622±161	0.022
CK (U/L)		67±117	36.5±27	0.010
ALT (U/L)		23±18	22±13.5	0.549
AST (U/L)		32±18	31±20.5	0.639
Na (mmol/L)	Ortalama±SS	136.57±2.63	136.04±2.95	0.263
Ca (mg/dL)		9.11±1.21	9.34±0.66	0.229
P (mg/dL)		4.81±1.09	4.57±1.2	0.238

PNL: polimorf nüveli lökosit; CRP: C reaktif protein; LDH: laktat dehidrogenaz; CK: kreatinin kinaz; ALT: alanin transaminaz; AST: aspartat aminotransferaz; Na: sodyum; Ca: kalsiyum; P: fosfor.

Viral etken saptanan hastaların PA akciğer grafilerinde 29 hastada havalanma artışı, 19 hastada bronşiyal infiltrasyon, 12 hastada peribronşiyal kalınlaşma, 4 hastada atelektazi ve bir hastada buzlu cam görünümü mevcuttu. Viral etken saptanmayan hastalar ile grafi bulguları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların grafilerinden bazı örnekler Resim 1-6'da sunulmuştur.

Tablo 4.6: Viral etken saptanan ile saptanmayan hastaların radyolojik bulguların karşılaştırılması

Özellik		Etken yok (n=108)	Etken var (n=48)	P değeri
Atelektazi	YOK	102	44	0.498
	VAR	6	4	
Buzlu cam	YOK	100	48	0.108
	VAR	8	1	
Bronşiyal infiltrasyon	YOK	82	33	0.347
	VAR	26	15	
Havalanma artışı	YOK	38	19	0.599
	VAR	70	29	
Peribronşiyal kalınlaşma	YOK	64	36	0.059
	VAR	44	12	



Resim 1: CoV NL63'e bağlı ASYE



Resim 2: RSV 2'ye bağlı ASYE



Resim 3: PİV3'e bağlı ASYE



Resim 4: HMPV'ye bağlı ASYE



Resim 5: HBoV'e bağlı ASYE



Resim 6: Karma viral enfeksiyona bağlı ASYE
RSV+HBoV+HMPV

Viral etken saptanan hastaların 4'ü yoğun bakım desteği aldı. Hastaların 43'üne antibiyotik 32'sine steroid, 43'üne bronkodilatör tedavi verildi. Etken saptanmayan hastalar ile karşılaştırıldığında tedavileri arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Viral etken saptanana ile saptanmayan hastaların tedavilerin karşılaştırılması

Özellik		Etken yok (n=108)	Etken var (n=48)	P değeri
Yoğun Bakımda İzlem	YOK	92	45	0.131
	VAR	16	3	

Antibiyotik	YOK	14	5	0.654
	VAR	94	43	
Steroid	YOK	49	16	0.146
	VAR	58	32	
Bronkodilatör	YOK	10	5	0.777
	VAR	98	43	

Viral etken saptanan hastalarda ek hastalık olması, grafilerinde peribronşiyal kalınlaşma saptanması, tedavide steroid kullanılması ve lenfosit değerleri ile lojistik regresyon analizinde istatistiksel anlamlı düzeyde ilişki saptandı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Viral etken durumu için Lojistik Regresyon sonuçları

	P değeri	Odds Ratio	Odds Ratio için % 95 GA	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Ek Hastalık (Var)	0.040	3.039	1.050	8.770
Peribronşiyal Kalınlaşma (Var)	0.017	4.071	1.290	12.843
Steroid (Var)	<0.001	7.870	2.496	25.000
Lenfosit	0.038	1.002	1.000	1.003

Logistic Regression (model: Forward Wald) GA: Güven aralığı

4.3 Yoğun Bakım Desteği Verilen Grubun Özellikleri

ASYE tanısı ile yatırılan 156 hastanın 19'unun yoğun bakım ihtiyacı olmuş ve bu hastaların hepsi mekanik ventilatör desteği almışlardır. Yoğun bakım ünitesinde izlenen hastaların yaş dağılımı 2 ± 23 ay idi. Yoğun Bakım desteği almayan hastalar ile karşılaştırıldığında bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Yoğun bakımda izlenen hastaların yatış süreleri 3 ± 0 gündü. Laboratuvar incelemelerinde; lökosit değeri ortalama

7700±8700 / μ L, PNL ortalama 3120±4260/ μ L, lenfosit değeri ortalama 3200±2210/ μ L, CRP ortalama 7.1±25.5 mg/L (N <5 mg/L), LDH ortalama 995.5±598 U/L (N 180-430 U/L), CK ortalama 39 ±0 U/L (N 39-308 U/L), ALT değeri ortalama 28±26U/L (N <45 U/L), AST değeri ortalama 37±38 U/L (N <60 U/L) idi. Elektrolit değerleri ise Na 135.89±3.02 mmol/L (N 136-145 mmol/L), Ca 8.87±1.45 mg/dL (N 8.4-10.4 mg/dL) ve P 4.89±1.52 mg/dL (N 4-6.5 mg/dL) saptandı (Tablo 4.9). LDH düzeyindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

Tablo 4.9: Yoğun Bakım Desteği alan ve almayan hastaların genel özelliklerinin karşılaştırılması.

Özellik		YBÜ - (n=137)	YBÜ+ (n=19)	P değeri
Yaş	Medyan±IQR	12±32	2±23	0.007
Yatış Süresi		3±0	3±0	0.78
Lökosit (/ μ L)		9700±6500	7700±8700	0.294
PNL (/ μ L)		4200±4750	3120±4260	0.253
Lenfosit (/ μ L)		3200±2220	3200±2210	0,767
CRP (/ μ L)		6±237	7.1±25.5	0.959
LDH (U/L)		588±174	995.5±598	0.046
CK (U/L)		57±74	39±0	0.423
ALT (U/L)		22±16	28±26	0.244
AST (U/L)		31±17	37±38	0.157
Na (mmol/L)		136.48±2.69	135.89±3.02	0.382
Ca (mg/dL)	Ortalama±SS	9.22±1.01	8.87±1.45	0.315
P (mg/dL)		4.71±1.07	4.89±1.52	0.615

PNL: polimorf nüveli lökosit; CRP: C reaktif protein; LDH: laktat dehidrogenaz; CK: kreatinin kinaz; ALT: alanin transaminaz; AST: aspartat aminotransferaz; Na: sodyum; Ca: kalsiyum; P: fosfor.

Yoğun bakımda izlenen 19 hastadan altısı kaybedildi. Bu hastaların ikisi lösemi nedeni ile kemoterapi almaktaydı, bir hastada ve bir hastada ise prematüre sekeline bağlı bronkopulmoner displazi mevcuttu. Diğer iki hasta ise 2 ve 3 aylıktılar. Eksitus olan hastaların sadece birisinde hMPV saptandı. Diğer YBÜ desteği alan hastalar gibi LDH değerleri 868-2730 mg/dL arasında saptandı. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Kaybedilen hastalarda kusma, fizik muayenede ral duyulması, interkostal çekilme olması PA Akciğer grafilerine baktığımızda ise atelektazi ve buzlu cam görüntüsü istatistiksel anlamlı olarak daha fazla oranda saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Eksitus olan hastaların bazı özelliklerinin şifa olan hastalar ile karşılaştırılması

Özellik		Şifa (n=150)	Eksitus olan hastalar (n=6)	P değeri
Atelektazi	YOK	142	4	0.048
	VAR	8	2	
Buzlu cam	YOK	146	2	<0.001
	VAR	4	4	
Bronşiyal infiltrasyon	YOK	111	4	0.654
	VAR	39	2	
Peribronşiyal kalınlaşma	YOK	94	6	0.088
	VAR	56	0	
Kusma	YOK	142	4	0.048
	VAR	8	2	
Ral	YOK	91	0	0.005
	VAR	59	6	
İnterkostal çekilme	YOK	116	1	0.004
	VAR	34	5	

Kaybedilen hastaların laboratuvar incelemelerinde PNL sayısı $1985 \pm 1280 \mu/L$ ve Na $134.17 \pm 2.99 \text{ mmol/L}$ ile şifa olan hastalardan daha düşük düzeyde, LDH $1123 \pm 1862 \text{ U/L}$ ve AST $61.5 \pm 106 \text{ U/L}$ şifa olan hastalardan daha yüksek düzeyde saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Eksitus olan hastaların bazı özelliklerinin şifa olan hastalar ile karşılaştırılması

Özellik		Şifa (n=150)	Eksitus olan hastalar (n=6)	P değeri
Lökosit (μ/L)	Medyan $\pm$ IQR	9550 $\pm$ 6700	6100 $\pm$ 5800	0.115
PNL (μ/L)		4200$\pm$4620	1985$\pm$1280	0.048
Lenfosit (μ/L)		3200 $\pm$ 2200	2600 $\pm$ 1760	0.251
CRP (mg/L)		5.9 $\pm$ 22.9	38.1 $\pm$ 111.3	0.150
LDH (U/L)		593$\pm$174	1123$\pm$1862	0.010
ALT (U/L)		22.5 $\pm$ 16	44.5 $\pm$ 33	0.310
AST (U/L)	Ortalama $\pm$ SS	31$\pm$18	61.5$\pm$106	0.002
Na (mmol/L)		136.5$\pm$2.69	134.17$\pm$2.99	0.04

PNL: polimorf nüveli lökosit; CRP: C reaktif protein; LDH: laktat dehidrogenaz; ALT: alanin transaminaz; AST: aspartat aminotransferaz; Na: sodyum

5. TARTIŞMA

Günümüzde ASYE, özellikle çocukluk çağında önemli bir sorun oluşturmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005 yılı raporuna göre, 5 yaş altında, her yıl gerçekleşen 10.5 milyon çocuk ölümünün %19'undan pnömoniler sorumludur ¹⁰. Yenidoğan döneminde görülen ölümlerin %10'undan sorumlu olan sepsis/pnömoni gibi nedenler de eklenecek olursa, 5 yaş altı çocuk ölümlerinin %29'u ya da yaklaşık 3 milyonu pnömoni nedeniyle gerçekleşmektedir.

Tüm dünyada ASYE olguların % 75'i kaynakları sınırlı olan Afrika ve Asya'da yer alan 15 ülkede görülmektedir. Aynı zamanda 5 yaş altı çocuk ölümlerinin %70'inin gerçekleştiği olan bu ülkelerde, önlenabilir çocuk ölümlerinin ikinci sıklıktaki nedeni pnömonilerdir. Bu ülkelerde 5 yaş altı çocukların dörtte biri her yıl en az bir kez pnömoni atağı geçirmektedir. Pnömoni ataklarının %2-3'ü hastaneye yatışı gerektirecek kadar ağır ve ölümcül seyretmektedir. Malnütrisyon ve sağlık hizmetlerine ulaşamama, mortaliteyi artıran en önemli risk faktörleri olarak ortaya çıkmaktadır ¹⁵⁴.

Endüstrileşmiş ülkelerde ise ASYE'ye bağlı ölümler nadirdir (0.1/1000/yıl) ve ölüm genellikle *S.pneumoniae* bakteriyemisi/sepsisi nedeni ile gerçekleşmektedir. Endüstrileşmiş ülkelerde, ASYE insidansı, Kuzey Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, 5 yaş altı çocuklarda 4 atak/100 çocuk/yıl iken, bu ülkelerde 12-15 yaş grubunda insidans 0.7 atak/100 çocuk/ yıla düşer. Gelişmekte olan ülkelerde ise 5 yaş altı çocuklarda insidans, 21-296 atak/100 çocuk/yıldır ².

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı'nın 1998 yılı verilerine göre, bir yaşından küçük bebek ölümlerinin %48.4'ünden, 1-4 yaş grubu çocuk ölümlerinin %42.1'inden ASYE sorumludur ³. Yine Sağlık Bakanlığı tarafından 2002-2004 yılları arasında gerçekleştirilen Türkiye Hastalık Yüğü Çalışmasına göre solunum yolu enfeksiyonları; 0-4 yaş grubunda %13.4, 5-14 yaş grubunda % 6.5 ile en sık ikinci ölüm nedenidir ve 0-14 yaş grubundaki tüm ölümlerin %14'ünden sorumludur ¹⁵⁵.

Çalışmamızda bir üniversite hastanesine sekiz ayda 156 ASYE tanısı alan hasta yatırılmış ve altı vakanın (% 3.8) kaybedilmiş olması ülkemizdeki tüm hastanelerin sayısını ve bununla birlikte sağlık hizmetine ulaşamayan çocuk hastaları da göz önüne alırsak günümüzde hala ASYE'nin ciddi bir sorun olduğunu görmekteyiz.

Beş yaş altı özellikle iki yaş altı çocuklarda, prematüre doğanlar, kronik akciğer hastalığı bulunan ya da sekresyonlarını yutmada güçlük çeken nörolojik hastalığı bulunan çocuklarda ve erkek cinsiyetinde ASYE daha sık görülmektedir ^{3,4,11,17}. Çalışmamızda da

literatürle uyumlu olacak şekilde viral etken saptananlarda kız/erkek oranı 15/33 (1/2.2), tüm hastalarda 57/99 (1/1.7) oranındaydı. Hastaların % 57'si (89/156) bir yaş altında olguları. Altta yatan hastalığı bulunan hastalar viral etken saptanmayanlarda % 45 (49/108), viral etken gösterilenlerde % 31 (15/48) oranındaydı. En sık rastlanan hastalıklar; astım (%21.6), kronik akciğer hastalığı (%16.2), DMH (%13), doğumsal kalp hastalığı (%6), prematüre doğum (%2.7) idi.

Son yıllarda yapılan araştırmalarda ASYE tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda etiolojide %27.9-67 oranında viral etken gösterilmiştir. Çalışmaya alınan çocukların yaş grubu, farklı bölgelerde ve farklı zaman dilimlerinde olması nedeni ile değişik oranlarda viral etken gösterilmiştir. ABD'de yapılan çalışmalarda %45-67, İran'da %54, İsviçre'de % 67, Yunanistan'da %49, İspanya'da %67, Japonya'da %27.9, Tayvan'da %33.3, Brezilya'da %65 ve ülkemizde yapılan çalışmalarda %36.7- 67.8 oranında viral etken saptanmıştır (Tablo 5.1)¹⁵⁶⁻¹⁶². Çalışmamızda 48 hastada (%30.8) nazofarengeal aspiratta viral etken gösterilmiştir.

Tablo 5.1: ASYE etiolojisinde viral etkenlerin gösterildiği çalışmalar.

Ülke/Yıl Dönem	Yaş (ay)	Cins E/K	Olgu (n)	Viral etken (%)							
				RSV	hMPV	HBo V	İnf	PIV	Rino	CoV	Toplam
ABD 2001 ¹⁵⁶ Ocak-Eylül	0-60	-*	592	20	3.2	-*	3	7	-*	-*	67
ABD 2000 ¹⁵⁷ Haziran- Mart	2-204	132/22	154	18	-*	-*	27	15	5	-*	45
İran 2002 ¹⁵⁸ 15 ay Ocak- Mayıs	1-60	128/74	202	12.9	-*	-*	10.9	15.8	-*	-*	54
İsviçre 2003 ¹⁶⁴ 12 ay	2-60	-*	99	13	13	-*	14	13	20	7	67
Yunanistan 2004 ¹⁵⁹ 12 ay	60-168	37/38	75	2	1	-*	5	6	34	-*	49
İspanya 2004 ¹⁶⁵ 12 ay	1-35	-*	338	19.8	11.5	14.2	30.7	11	13.6	6.5	67

Japonya 2005¹⁶⁰ 24 ay	0-228	-*	1700	9.4	7.2	2.9	-*	7.2	14.5	-*	27.9
Tayvan 2007¹⁶¹ Nisan- Aralık	2-32	30/18	48	41.7	27.1	6.3	-*	2.1	-*	-*	33.3
Brezilya 2007¹⁶² Nisan- Kasım	1-35	157-103	260	53	32	10.4	12.7	6.5	20.8	1.2	65
Türkiye 2007¹⁶³ Ekim-Mart	1-60	106/41	147	55.6	13	-*	9.3	27.8	-*	-*	36.7
Türkiye 2010¹⁶⁴ Şubat- Ağustos	0->36	44/43	87	10.3	6.9	2.3	3.4	3.4	26.4	2.3	67.8
Çalışmamız	0-200	57/99	156	6.2	8.3	14.5	31.2	8.3	20.8	10.4	30.8

*- :Bakılmamış ya da belirtilmemiş

Not: Tabloda gösterilen dönem çalışmanın yayınlandığı değil yapıldığı dönemdir.

ASYE etiyojisinde bakteriyel ya da viral etkenlerin yanı sıra bakteri+ viral veya birden fazla viral etkenin de rol oynadığı bilinmektedir. Michelow ve arkadaşlarının ¹⁵⁶ yaptıkları çalışmada % 34 oranında bakteriyel, % 16 oranında tek viral, % 23 oranında bakteri+viral, % 3 oranında karma viral, % 3 oranında karma bakteriyel etken saptanmış ve % 21 oranında da etken patojen gösterilememiştir. Başka bir çalışmada ise RSV + HRV, RSV + HMPV, HBoV + İNF, hMPV + İNF+RSV gibi birden fazla viral etken % 56 oranında tespit edilmiştir ¹⁶².

Çalışmamızda % 85 tek viral(n=41), % 15 karma viral etkenler (n=15) saptanmıştır. Fakat olası karma enfeksiyonlar (bakteriyel+viral) açısından pnömoni bazlı PCR, atipik etkenler için serolojik değerlendirme gibi ileri değerlendirmeler çalışmamıza ek maliyet getireceği için bakılamamıştır. Hastalarımızdan antibiyotik uygulama endikasyonu oluşturan gruptan hemokültür alınmıştır. Toplumdan kazanılmış pnömonide hemokültürde üreme oranı < %10 oranında belirtilmektedir ¹⁶⁵. Gerek hemokültürde üreme oranının düşük olması gerekse hastaların önceden antibiyotik alarak gelmesi sebebiyle hemokültürde üreme olan hastamız olmamıştır.

ASYE'den sorumlu viral etkenler özellikle bir yaş altı çocuklarda % 30-67 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir ^{157, 166}. Çalışmamızda da viral etken saptanan hastaların % 45'i (22/48) bir yaş altında % 62'si (30/48) iki yaş altında hastalardı.

Son yıllara kadar etiolojide saptanan viral etkenler çoğunlukla benzer oranlarda RSV, parainfluenza ve influenza virüsü olarak bildirilmekteyken günümüzde yapılan yeni çalışmalarla yeni virüsler tanımlanmış ve etken olarak gösterilmişlerdir. hMPV, HBoV ve yeni CoV türleri ASYE değişik ülkelerden % 2-14 oranında bildirilmektedir. Çalışmamızda hMPV % 8.3, HboV %14.3, CoV % 10.4 olarak tespit edildi.

ASYE etiolojisinde rol olan solunum yolu virüslerinin çeşitliliği hastaneye ASYE tanısıyla yatırılan çocukların diğerlerinden izolasyonunun sağlanması ve diğer çocuklarda nozokomiyal viral ASYE'nin önlenmesini gerektirmektedir. Son çalışmalar göstermiştir ki özellikle beş yaş altında geçirilen ASYE'nin astım gelişimine eğilimi arttırmaktadır ¹⁶⁷. Tüm bunları göz önüne alırsak günümüzde hastanede aynı tanımlarla hastaların birlikte yatırılması "kohortlanması" ya da koğuş sisteminden uzaklaşılmasını gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda en çarpıcı özelliklerden birisi tüm dünyada sütçocuğu ve küçük çocuklarda bronşiyolit ve pnömoninin en yaygın sebebi olarak bilinen RSV'nin etken olarak sadece % 6.2 oranında saptanmasıdır. Benzer şekilde Yunanistan ve Japonya'da da RSV ile ilişkili bildirilen ASYE tanısı alan çocuk hasta oranları düşüktür ^{159,160}. 2010 yılında Sancaklı ve arkadaşlarının ¹⁶⁴ yaptığı çalışmada bronşiyolit tanılı olguların baskın olmasına rağmen % 10.3 oranında RSV saptanmıştır. Sonbahar sonu-ilkbahar başı arasında 4 ay süren "RSV mevsimi" bilinmektedir. Çalışmamızda RSV saptanan hastalar eylül ve aralıkta başvurmuşlardır. Gerek RSV'nin çalışmamızda çoğunlukla karma enfeksiyonlar ile birlikte görülmesi gerekse etken olarak oranının düşük saptanması bu etkenin enfektivitesinin azaldığı ya da küresel ısınma ile birlikte yaşam alanının azaldığı sorularını gündeme getirmektedir.

RSV ve influenza virüs salgınları invaziv pnömokok hastalığının en fazla görüldüğü dönemle aynı zamanda ortaya çıkmaktadır. Pnömokok konjüge aşısı ile ilgili çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmaya göre, RSV dahil yedi solunum virüsünün yaptığı viral pnömoni tanısıyla hastaneye yatış ihtiyacı, aşıya bağlı olarak azalma göstermiştir ¹⁶⁸. RSV enfeksiyonunun invaziv pnömokok hastalığına etkisi tam olarak bilinmemektedir ancak 2008 yılından beri kongüge pnömokok aşısının ulusal aşı takviminde yer alması RSV insidansında azaltmadaki etkisi için ileri araştırmalar gereklidir.

Daha çok soğuk algınlığı şeklinde kliniği olduğu bilinen HRV'lerin daha duyarlı tanı yöntemleri kullanılmaya başlanmasıyla birlikte özellikle çocuklarda, kronik hastalıkları olan, maligniteli, immünsüpresif hastalıklarda ya da pulmoner hastalık zemininde görülen alt solunum yolu enfeksiyonlarının etiyolojisinde önemli olduğu gösterilmiştir ^{169, 170, 171}. Çalışmamızda da benzer şekilde % 20.8 oranında HRV saptanmıştır. Bu durum hastalarımızın astım, kronik akciğer hastalığı gibi altta yatan hastalığının fazla olması yanında ılıman bölgelerde HRV enfeksiyonlarının arttığı göz önüne alınırsa mevsimsel değişikliklerin de HRV'lerin yaşaması ve yayılmasını kolaylaştırıcı etken olduğunu düşündürtebilir.

İnfluenza virüs enfeksiyonları en sık gözlenen viral enfeksiyonlardır. Beklendiği gibi % 31.2 oranında influenza virüsü saptanmıştır. Öyküde ateş (genellikle >39°C), toplumda influenza salgını olması ve yakın zamanda aile içinde “grip-benzeri” semptomları olan birinin varlığı durumunda influenza pnömonisi diğer solunum virüsleri enfeksiyonlarından kolayca ayırabilse de klinik bulgular kesin tanı için yeterli olmadığından, influenza tanısı laboratuvar incelemesiyle desteklenmelidir. İnfluenzanın spesifik tanısı gereksiz antibiyotik kullanımını engelleyerek antiviral tedavi verilmesini sağlar. Özellikle hastaneye yatan ve beraberinde başka sağlık sorunu olan hastalarda tanısal inceleme gereklidir. Nazofarengeal sekresyon örneklerde influenza A ve B antijenlerine yönelik hızlı tanı testleri kullanılabilir ancak kültüre göre duyarlılık (% 45-90) ve özgüllükleri (% 60-95) değişkendir. Bu testlerin de ilk 3 günde alınması uygundur, çünkü viral salınım bu zamandan sonra hızla azalır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından “İnfluenza virüsünün tanısına ve subtipinin belirlenmesine yönelik PCR protokollerinin güncellenmiş ve uygun primer prob ve pozitif kontrolleri içeren “ İnfluenza PCR Test Kiti” ulusal influenza merkezlerine gönderilmiştir. Bugün için ülkemizde referans laboratuvarlarda ve çalışmamızda tanı nazofarenksten alınan sürüntü örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile konulmuştur. Bu tanı yöntemlerin ülkemizde tüm hastanelerde yaygınlaştırılmasının önemini vurgulamak gerekmektedir.

İnfluenza Kuzey Yarımkürede Kasım-Nisan aylarında genellikle kış aylarında görülen mevsimsel bir hastalığa neden olmaktadır. Koruyuculuk süresi kısa olan influenza aşısı da tercihan Eylül veya Ekim aylarında yapılır. Ancak çalışmamızda gösterildiği gibi influenza enfeksiyonunu Ocak-Şubat aylarında başlaması aşının bu aylara kadar yapılabileceğini düşündürmektedir.

ASYE ile yatırılan çocuklarda klinik olarak etiyolojide etkene has özel bir bulgu bulunmamaktadır ^{172, 173}. Ancak çalışmalarda annenin çocuğun hızlı nefes alıyor ifadesi

pnömonili çocuklarda hipoksiyi gösteren önemli bir ipucu olduğu vurgulanmaktadır¹⁷⁴. Çalışmamızda viral etken saptanan hastalarda kusma, ishal, morarma, göğüs ağrısı, öksürük, taşipne, oskültasyonda ral duyulması ya da hışıltı açısından ayırt edici istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Taşipne, hipoksemi (oda havasında, nabız oksimetresinde transkutanöz O₂ satürasyonu $\leq 92\%$), göğüste çekilmeler (interkostal, subkostal veya suprasternal), burun kanadı solunumu, inleme gibi solunum güçlüğü bulguları olup olmadığı ASYE şiddetini belirlemede önemlidir. Çalışmamızda viral etken saptanan grupta solunum sıkıntısı anlamlı düzeyde etken saptanmayan hastalarda göre az görüldü. Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar arasında sadece 3 hastada (1 aylık ek hastalığı olmayan HRV saptanan erkek, 8 aylık ek hastalığı olmayan PIV-3 saptanan 14 aylık kız, 24 aylık DMH'si olan hMPV saptanan erkek) viral etken olması viral ASYE'nin gürültülü bir tablo yaratmadığını düşündürebilir.

ASYE'de radyolojik tetkikler ile etkeni ayırt ettirici bulguları araştıran çalışmalar yapılmıştır. Ancak hiçbirinde viral ya da bakteriyel etkene ait spesifik bir görüntü tespit edilememiştir^{138, 175}. Radyolojik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış pnömonilerde, alveoler infiltrasyonu olan hastaların %74'ünde etkenin bakteriyel olduğu gösterilmiştir. İnfluenza pnömonisi olan çocukların da %25'inde alveoler infiltrasyon saptanmıştır. Bunun yanında viral pnömoniler için interstisyel infiltrasyon daha özgül bilinse de Toikka ve arkadaşları¹³⁸ bakteriyel pnömonilerde de benzer görüntü olabileceğini göstermişlerdir. Çalışmamızda atelectazi, buzlu cam görüntüsü, tek taraflı konsolidasyon, dağınık infiltrasyon, retiküler görünüm, havalanma artışı, peribronşial kalınlaşma gibi bulgular viral etken saptanan ve saptanmayan hastalar arasında benzer oranlarda saptanmıştır. Ancak viral etken saptanan hastalarda peribronşiyal kalınlaşma daha fazla saptanmıştır (p=0.017 OR= 4.071 GA: 1.290-12.843).

Akut faz reaktanlarının ASYE'nin etiolojisinde ya da şiddetini değerlendirmesinde rolünü inceleyen pek çok araştırma yapılmıştır^{176, 177, 178}. Bu çalışmalarda prokalsitonin, sitokinler, CRP, sedimentasyon hızı, lökosit sayısı tek başına ya da kombinasyon şeklinde değerlendirilmiştir. Korppi¹⁴¹ ve arkadaşlarının 132 olguda lökosit sayısı, sedimentasyon, prokalsitonin seviyesi ve akciğer grafi bulgularının pnömokokal ile viral etiyojolojiyi ayırmada üstünlüğü araştırdıklarında; CRP > 80 mg/L lökosit > 17000 PCT > 0.8 mg/L ESR > 63 mm/saat birlikteliği pnömoni etkeni olarak pnömokok öngörme özgüllüğü % 61, spesifikliğı % 65 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda da lenfosit sayısı ile viral etken saptanma arasında ilişki gösterilmiştir (p=0.038 OR= 1,002 GA: 1.000-1,003).

Michelow ve arkadaşlarının ¹⁷³ çalışması interlökin 6 seviyesinin bakteriyel ve viral pnömoni için ayırt ettirici bir sitokin olmadığını göstermiştir. Flood ve arkadaşlarının ¹⁷⁹ sekiz araştırmayı kapsayan metaanalizinde CRP'nin 40-60 mg/L olmasının bakteriyel pnömoni için prevelansını % 41, pozitif prediktif değerini % 64 olarak vermektedirler. Çalışmamızda CRP değeri yanında lökosit, PNL, lenfosit, ALT, AST değerleri viral etken saptanan ve saptamayan hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. LDH değeri viral etken saptananlarda 622±161 (N 180-430) md/dL olması viral etken saptanmayanlara göre anlamlı oranda yüksekti (p=0.022). CK değerinde 36,5±27 U/L (N 39-108) hafif düşüklük saptandı. Bu normale yakın bir değer de olsa viral etken saptanmayanlara oranla istatistiksel olarak anlamlıydı.

Pandemik influenza döneminde yapılan çalışmalarda Padilla ve arkadaşlarının ¹⁸⁰ influenza pnömonisi ile yatırılan çocuklarda laboratuvar anomalisi olarak LDH yüksekliği (%100), CK yüksekliği (%62) ve lenfopeni (%61) saptamışlardır. İTF Çocuk Enfeksiyon servisinde 2009 yılında pandemik influenza pnömonisi ile yatırılan çocuk hastalarda ¹⁸¹ CRP yüksekliği (%57), lenfopeni (%29), AST yüksekliği (%21), hiponatremi(%20), hipofosfatemi (%12), CK yüksekliği (%10) ve nötropeni (%10) saptanmıştır. Solunum sıkıntısı olan hastalarda CRP yüksekliği ve mekanik ventilatör desteği alan hastalarda LDH yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05) bulunmuştur. Bu veriler LDH ve CRP yüksekliğinin viral enfeksiyonu tanısında olmasa bile viral ASYE tanısı ile izlenen hastalarda ciddi hastalık belirteci olarak kullanabileceğini düşündürmektedir.

ASYE ile hastaneye yatırılan hastalarda daha güvenilir ve hızlı tanısal testler geliştirilene kadar, çocuk hastaların büyük bir bölümünde antibiyotik tedavisi ampiriktir. Ampirik tedavi, yaşa göre en sık görülen olası patojenler ve yerel mikrobiyolojik veriler temel alınarak düzenlenir. Bu verilerin dikkate alınarak hazırlandığı pnömoni tanı ve tedavi rehberlerine uyulması morbidite ve mortaliteyi azaltacağı öngörülmektedir ^{13,14,15}. Özellikle bronşiyolitte bronşiyal inflamasyonun semptomlara yol açtığı bilindiğinden kortikosteroid tedavisi de denenmiştir. Günümüzde yapılan çalışmalarda, bronşiyolit tedavisinde sistemik veya inhale kortikosteroidlerin, bronkodilatatör tedavinin kısa ve uzun dönemli sonuçlar üzerine iyileştirici etkisinin olmadığı saptanmıştır ¹⁴⁹⁻¹⁵².

Çalışmamızda bu rehberler ışığında hastalara antibiyotik olarak intravenöz semisentetik penisilin türevi (ampisilin-sulbaktam) veya seftriakson; hasta yoğun bakıma alındıysa daha geniş spektrumlu antibiyoterapi ve hışıltılı solunum, nefes darlığı, ekspiriyum

uzaması, patolojik solunum sesleri duyulması gibi bulguları olan hastalara inhale steroid (budesonid) ve inhale beta-2 agonist bronkodilatör (salbutamol sulfat) tedavisi uygulandı. Viral etken saptanan ve saptanmayan grupta antibiyotik, steroid, bronkodilatör kullanımı arasında fark saptanmadı. Ancak viral etken saptanan hastalarda steroid tedavisi ile ilişki gösterildi ($p<0.001$ OR=7.870 GA: 2.496-25.000).

ASYE tedavisinde hastanın hidrasyonu ve oksijenizasyonunun düzenlenmesi hayata öneme sahiptir. Toplumdan kazanılmış ASYE’de klinik ağır seyredebilmekte hatta ölümcül olabilmektedir. Bu nedenle riskli çocukları; 2 ayın altında pnömoni tanısı alan her bebek, 2 ayın üstünde pnömoni tanısı alan çocuklarda; hipoksemi ($SpO_2 \leq \%92$), solunum güçlüğü bulguları, takipne varlığı ($SS>70/dk$, sütçocuğu; $SS>50/dk$, büyük çocuk), bilinç düzeyinde bozulma, ağızdan beslenememe, dehidratasyon / önemli miktarda kusma, toksik görünüm, oral antibiyotiklere yanıtızsızlık (ayaktan tedavi sırasında klinik ilerleme), akciğer grafisinde multilober tutulum, geniş atelektazi, apse, pnömatosel, plevral efüzyon, hızlı radyolojik ilerleme, tedavi uyumsuzluğu (anne / babanın tedaviye uymaması) ve ailenin evde bakım koşullarının yetersizliği sosyal endikasyonu ile hastanede izlem gerekmektedir. Tüm bu müdahalelere rağmen izleminde hastalarda $FiO_2 >\%60$ iken oksijen saturasyonu $>\%92$ sürdürülemiyor ise, tekrarlayan apne ya da solunumda düzensizlik, şok varlığı, solunum hızı ve kalp tepe atımında artış, şiddetli solunum sıkıntısı ve çocukta yorulma bulguları (PCO_2 yüksekliği eşlik etsin ya da etmesin) oluşuyorsa yoğun bakım desteği vermek gerekebilir ¹³⁻¹⁶. Çalışmamızda da 19 hasta (%12) yoğun bakım desteği aldı.

Toplumdan kazanılmış ASYE’de son 50 yılda mortalite % 97’den $<\%5$ ’e gerilemiştir ¹⁸². ASYE tanısı ile yatırılan çocuklarda mortalite çalışmamızda % 3.8 (6/156) olarak saptandı. Bu hastaların ikisi lösemi nedeni ile kemoterapi almaktaydı, bir hastada DMH ve bir hastada ise prematüre sekeline bağlı bronkopulmoner displazi mevcuttu. Diğer iki hasta ise 2 ve 3 aylık erkek hastaydı. Eksitus olan hastaların sadece birisinde viral etken (hMPV) saptandı. Bu hastalarda ASYE tanı ve tedavi rehberlerinde vurgulanan risk faktörleri mevcuttu. ASYE tanı ve tedavisinde rehberlerin algoritmalarının kullanımının yaygınlaştırılması ve sadece çocuk enfeksiyon/çocuk yoğun bakım uzmanlarına değil tüm çocuk doktorlarına mümkün olan her toplantıda öneminin anlatılmasını gerektirmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisine Ekim 2010 – 31 Mayıs 2011 tarihleri arasında akut alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvuran ve hastaneye yatırılan 0-16 yaş arasında olan 156 çocukta etken olan respiratuvar virüsler ve klinikte önemi araştırılmıştır.

ASYE tanısı alan çocuk hastaların % 30.8’nde viral etken gösterilmiştir. Literatürde RSV önemli bir viral etken olarak bilinmesine rağmen çalışmamızda %31.2 İnf, % 20.8 HRV %14.5 karma enfeksiyon ve % 14.5 HBoV ön planda saptanmıştır. Bu da ülkemizde solunum yolu virüslerin kesitsel değil sürveyans kapsamında bakılmasının önemli olduğunu düşündürmektedir. Solunum yolu virüslerinin tek ya da karma enfeksiyonlar şeklinde görülebilmesi nedeni ile hastaneye yatışı gereken hastaları izolasyon önlemlerine uygun olarak ayırmalı, ASYE tanısı alan hastaların etkenlerin farkı olabileceğinden bu hastaların kohortlamasının uygun olmadığını vurgulamak gerekir.

Viral etken saptanan hastalarda etken saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında klinik, radyolojik ve laboratuvar parametreleri ayırt edici olup olmadığı incelenmiştir. Günlük pratikte çok sık kullanılan bu parametrelerin ayırt edici olmadığı literatürle uyumlu olarak saptanmıştır. Ancak LDH yüksekliğinin klinik şiddeti yansıtabileceği hipotezine varılmıştır. Ayrıca viral etken saptanan hastaların akciğer grafilerinde peribronşiyal kalınlaşma ($p=0.017$ OR: 4.071 GA: 1.290-12.843), tedavide steroid ihtiyaçları ($p<0.001$ OR: 7.870 GA: 2.496-25.000), lenfosit sayısı ($p=0.038$ OR: 1.002 GA: 1.000-1.003) arasında ilişki saptanmıştır.

Sonuç olarak, ASYE’de respiratuvar virüslerin tanısının sadece epidemiyolojik veriler için değil günümüzde çeşitliliği artmış ve kolay ulaşılabilme imkânı doğmuş antiviral tedavilerin uygun endikasyonlar ile etkin kullanılması ve böylece ampirik başlanan antibiyotik tedavileri önlenebileceği kanısındayız. Tüm bunlarla birlikte influenza virüsünün ASYE etiolojisinde yüksek oranda gösterilmesi ve aşı ile büyük ölçüde korunabilen bir enfeksiyon olası sebebiyle influenza aşının sadece riskli çocuklara değil >6 ayın üzerindeki tüm çocuklara uygulanmasının önemini belirtmek istiyoruz.

Solunum yolu virüsleri son yıllarda tüm dünyada kısa sürede ciddi salgınlara yol açarak sağlık sistemi yanı sıra ekonomide hatta günlük hayatta kalıcı izler bırakmışlardır. Bu konuda daha erken tanı ve tedavi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.KAYNAKLAR

- ¹ Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. Am J Med 2002; 112: 4-12.
- ² McIntosh K, Harper M. Lower Respiratory Tract Infections. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2012: 231-252.
- ³ T.C. Hükümeti – UNICEF 2001-2005 İşbirliği Programı. Türkiye’de Çocuk ve Kadınların Durumu Raporu. Aralık 2000: 103-185.
- ⁴ Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu 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: 136-139.
- ⁵ Williams JV. The clinical presentation and outcomes of children infected with newly identified respiratory tract viruses. Infect Dis Clin North Am 2005; 19: 569-584.
- ⁶ Michelow IC. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. Pediatrics 2004; 113: 701-707.
- ⁷ Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H. WHO Child Health Epidemiology Reference Group. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. Bull World Health Organ 2004; 82: 895-903.
- ⁸ Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, et al. WHO estimates of the causes of death in children. Lancet 2005; 365: 1147-1152.
- ⁹ Wardlaw T, Salama P, Johansson EW, et al. Pneumonia: the leading killer of children. Lancet 2006; 368: 1048-1050.
- ¹⁰ WHO. The World Health Report 2005: Redesigning child care: Survival, growth and development. Geneva: World Health Organization 2005; 127-143.
- ¹¹ Scott JAG, Brooks WA, Peiris JSM, et al. Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world. J Clin Invest 2008; 118: 1291-1300.
- ¹² Yalçın E, Karadağ B, Uzuner N ve ark. Türk Toraks Derneği Akut bronşiyolit tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. Turk Toraks Der 2009; 10: 1-7.
- ¹³ Kocabaş E, Ersöz DD, Karakoç F ve ark. Türk Toraks Derneği Çocuklarda toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. Turk Toraks Der 2009; 10: 1-24.
- ¹⁴ British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the Management of community Acquired Pneumonia in Childhood. Thorax 2011; 26 (Suppl 2):1-23.

-
- 15 Bradley SJ, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53 (7): 617-630 doi:10.1093/cid/cir625.
 - ¹⁶ American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1774-1793.
 - ¹⁷ 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: 219-225.
 - ¹⁸ Klein JO. Bacterial pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (Eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2004: 273-284.
 - ¹⁹ McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Eng J Med* 2002; 346: 429-437.
 - ²⁰ Stein RT, Marostica PJC. Community-acquired pneumonia. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 136-137.
 - ²¹ Wohl MEB. Bronchiolitis. In: Chernick V, Boat TF (Eds). *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders 2006: 423-432.
 - ²² Bialy L, Smith M, Bourke T, Becker L. The Cochrane Library and bronchiolitis: an umbrella review. *Evid-Based Child Health I* 2006: 939-947.
 - ²³ Juven T, Mertsola J, Waris M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 293–298.
 - ²⁴ Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, et al. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 25-32.
 - ²⁵ Murphy TF, Henderson FW, Clyde WA Jr, et al. Pneumonia: an eleven-year study in a pediatric practice. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 12-21.
 - ²⁶ Michelow IC, Olsen K, Lozano J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113: 701-707.
 - ²⁷ Sectish TC, Prober CG. Pneumonia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004:1432-35.

-
- ²⁸ Boyer KM. Nonbacterial pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (Eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2004: 260-73.
- ²⁹ İnfluenza and other respiratory viruses under surveillance, 2010-2012. Ulaşım: http://ais.paho.org/hip/viz/ed_flu.asp Şubat 2013.
- ³⁰ Kesson AM. Respiratory Virus Infection. *Paediatr Resp Rev* 2007; 8: 240-248.
- ³¹ Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. (Eds) *Mandell Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Ed. United States of America: Churchill Livingstone Inc, 1995: 1501-1519.
- ³² Belshe RB, Mufson MA. *Textbook of Human Virology*. 2th Ed., St. Louis: Mosby Year Book 1991: 388-407.
- ³³ Collins PL, Chanock RM, Murphy BR. Respiratory syncytial virus. In: Knipe DM, Howley PM (Eds): *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2001: 1443–1485.
- ³⁴ Cane P. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus. *Med Virol* 2001; 11: 103-116.
- ³⁵ Sullender Respiratory syncytial virus genetic and antigenic diversity. *Clin Microbiol* 2000; 13: 1-15.
- ³⁶ Hambling M. Survival of the respiratory syncytial virus during storage under various conditions. *Br J Exp Pathol* 1964; 45: 647-655.
- ³⁷ 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.
- ³⁸ 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.
- ³⁹ 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.
- ⁴⁰ 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.
- ⁴¹ Choudhuri LA, Ogden A, Ruttender D, et al. Effect of altitude on hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2006; 117: 349-356.

-
- ⁴² Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. *Am J Med* 2005; 118: 285–291.
- ⁴³ Neilson KA, Yunis EJ. Demonstration of respiratory syncytial virus in an autopsy series. *Pediatr Pathol* 1990; 10: 491–502.
- ⁴⁴ La Via WV, Marks MI, Stutman HR. Respiratory syncytial virus puzzle: Clinical features, pathophysiology, treatment and prevention. *J Pediatr* 1992; 121: 503-510.
- ⁴⁵ Renzi PM, Turgeon JP, Yang JP, et al. Cellular immunity is activated and a Th-2 response is associated with early wheezing in infants after bronchiolitis. *J Pediatr* 1997; 16: 273-276.
- ⁴⁶ Rabatic S, Gagro A, Loker Kolbas R, et al. Increase in CD 23 positive C cell in infants with bronchiolitis accompanied by appearance of IgE and IgD antibodies specific for respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1997; 175: 32-37.
- ⁴⁷ Hegele RG, Hayashi S, Bramley AM, et al. Persistence of respiratory syncytial virus genome and protein after acute bronchiolitis in Guinea Pigs. *Chest* 1994; 105: 1848-1854.
- ⁴⁸ Dargaville PA, South M, Mc Dougall PN. Surfactant abnormalities in infants with severe viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1996; 75, 133-136.
- ⁴⁹ 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.
- ⁵⁰ Sweetman LL, Ng YT, Butler IJ, et al. Neurologic complications associated with respiratory syncytial virus. *Pediatr Neurol* 2005; 32: 307–310.
- ⁵¹ Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al. *Manuel of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press 1999: 942-958.
- ⁵² Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, et al. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000. CD001266.
- ⁵³ Hartling L, Wiebe N, Russell K, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 157: 957–964.
- ⁵⁴ Patel H, Platt R, Lozano JM, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD004878.
- ⁵⁵ Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD000181.

-
- ⁵⁶ IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102: 531-537.
- ⁵⁷ Meissner HC, Long SS. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2003; 112: 1447-1452.
- ⁵⁸ Chin J, Magoffin RL, Shearer LA, et al. Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. *Am J Epidemiol* 1969; 89: 449-463.
- ⁵⁹ Openshaw PJ, Tregoning JS. Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 541-555.
- ⁶⁰ Influenza. World Health Organization.
Erişim:http://www.euro.who.int/influenza/20080618_1 şubat 2013
- ⁶¹ Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The under recognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006; 355: 31-40.
- ⁶² Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342: 225-231.
- ⁶³ Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, et al. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002; 185: 147-152.
- ⁶⁴ T.C. Sağlık Bakanlığı 2009 yılı pandemik influenza A H1N1 verileri erişim: <http://www.grip.gov.tr/> Ocak 2011.
- ⁶⁵ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza activity United States and worldwide, June 13-September 25, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 1270-123. PMID:20930705
- ⁶⁶ Peiris M, Yuen KY, Leung CW, et al. Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 1999; 354: 916-917.
- ⁶⁷ Dagan R, Hall CB. Influenza A virus infection imitating bacterial sepsis in early infancy. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3: 218-221.
- ⁶⁸ Nicholson KG, McNally T, Silverman M, et al. Rates of hospitalisation for influenza, respiratory syncytial virus and human metapneumovirus among infants and young children. *Vaccine* 2006; 24: 102-108.

-
- ⁶⁹ Nuezil KM, Mellen BG, Wright PF, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342: 225-231.
- ⁷⁰ Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, et al. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics* 2004; 113: 1758-1764.
- ⁷¹ Heikkinen T. Role of viruses in the pathogenesis of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 17-23.
- ⁷² Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, et al. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 10: 339.
- ⁷³ Standing JF, Nika A, Tsagris V. Oseltamivir pharmacokinetics and clinical experience in neonates and infants during an outbreak of H1N1 influenza A virus infection in a neonatal intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jul;56(7):3833-40.
- ⁷⁴ Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain, *Crit Care* 2009; 13: 148.
- ⁷⁵ Waner J. Parainfluenza viruses. In: Murray P, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, (Eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington DC: ASM Press 2005: 936-941.
- ⁷⁶ Henrickson K. Parainfluenza viruses. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 242-264.
- ⁷⁷ Reed G, Jewett PH, Thompson J, et al. Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections in otherwise healthy infants and young children <5 years old. *J Infect Dis* 1997; 175: 807-813.
- ⁷⁸ Henrickson KJ, Hoover K, Kehl S, et al. National disease burden of respiratory viruses detected in children by PCR. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 11-18.
- ⁷⁹ McIntosh K. Pathogenesis of severe acute respiratory infections in the developing world: respiratory syncytial virus and parainfluenza viruses. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (Suppl 6): 492-500.
- ⁸⁰ Welliver RC, Wong DT, Middleton E Jr, et al. Role of parainfluenza virus-specific IgE in pathogenesis of croup and wheezing subsequent to infection. *J Pediatr* 1982; 101: 889-896.
- ⁸¹ Shih SR, Tsao KC, Ning HC, et al. Diagnosis of respiratory tract viruses in 24 h by immunofluorescent staining of shell vial cultures containing Madin-Darby canine kidney (MDCK) cells. *J Virol Methods* 1999; 81: 77-81.

-
- ⁸² Templeton KE, Scheltinga SA, Beersma MF, et al. Rapid and sensitive method using multiplex real-time PCR for diagnosis of infections by influenza A and influenza B viruses, respiratory syncytial virus, and parainfluenza viruses 1, 2, 3, and 4. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1564-1569.
- ⁸³ van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719–724.
- ⁸⁴ Biacchesi S, Skiadopoulos MH, Boivin G, et al. Genetic diversity between human metapneumovirus subgroups. *Virology* 2003; 315: 1–9.
- ⁸⁵ Williams JV, Wang CK, Yang CF, et al. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. *J Infect Dis* 2006; 193: 387–395.
- ⁸⁶ Osterhaus A, Fouchier R. Human metapneumovirus in the community. *Lancet* 2003; 361: 890–891.
- ⁸⁷ van den Hoogen BG, van Doornum GJ, Fockens JC, et al. Prevalence and clinical symptoms of human metapneumovirus infection in hospitalized patients. *J Infect Dis* 2003; 188: 1571–1577.
- ⁸⁸ Thanasugarn W, Samransamruajkit R, Vanapongtipagorn P, et al. Human metapneumovirus infection in Thai children. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 754–756.
- ⁸⁹ Sumino KC, Agapov E, Pierce RA, et al. Detection of severe human metapneumovirus infection by real-time polymerase chain reaction and histopathological assessment. *J Infect Dis* 2005; 192: 1052–1060.
- ⁹⁰ Williams JV, Wang CK, Yang CF, et al. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. *J Infect Dis* 2006; 193: 387–395.
- ⁹¹ Williams J, Harris S, Tollefson L, et al. Human metapneumovirus and other lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Eng J Med* 2004; 350: 443-450.
- ⁹² Mullins J, Erdman G, Weinberg, et al. Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 700-705.
- ⁹³ Wyde PR, Chetty SN, Jewell AM, et al. Comparison of the inhibition of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by ribavirin and immune serum globulin in vitro. *Antiviral Res* 2003; 60: 51–59.

-
- ⁹⁴ Tang RS, Mahmood K, Macphail M, et al. A host-range restricted parainfluenza virus type 3 (PIV3) expressing the human metapneumovirus (hMPV) fusion protein elicits protective immunity in African green monkeys. *Vaccine* 2005; 23: 1657–1667.
- ⁹⁵ Laine P, Savolainen S, Blomqvist T. Phylogenetic analysis of human rhinovirus capsid protein VP1 and 2A protease coding sequences confirms shared genus-like relationships with human enteroviruses. *J Gen Virol* 2005; 86: 697-706.
- ⁹⁶ Uncapher CR, DeWitt M, Colonno R. The major and minor group receptor families contain all but one human rhinovirus serotype. *Virology* 1991; 180: 814-817.
- ⁹⁷ Matthews D, Dragovich SE, Webber SA, et al. Structure-assisted design of mechanism-based irreversible inhibitors of HRV 3C protease with potent antiviral activity against multiple rhinovirus serotypes. *Proc Ndtl Acad Sci USA* 1999; 96: 11000-11007.
- ⁹⁸ Monto A. The seasonality of rhinovirus infections and its implications for clinical recognition. *Clin Ther* 2002; 24: 323-329.
- ⁹⁹ Douglas R. Pathogenesis of rhinovirus common cold in human volunteers. *Ann Orol Rhinol Laryngol* 1970; 79: 563-571.
- ¹⁰⁰ Vuorinen T, Vainionpaa R, Hypia T. Five years' experience of reverse-transcriptase polymerase chain reaction in daily diagnosis of enterovirus and rhinovirus infection. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 452-455.
- ¹⁰¹ Hendly JO. Clinical virology of rhinovirus. *Adv Virus Res* 1999; 54: 453-466.
- ¹⁰² Gern J. Rhinovirus respiratory infections and asthma. *Am J Med* 2002; 112: 19-27.
- ¹⁰³ Wedzicha J. Exacerbation's etiology and pathophysiologic mechanism. *Chest* 2002; 121: 136-141.
- ¹⁰⁴ Christensen MS, Nielsen L, Hasle H. Few but severe viral infections in children with cancer; a prospective RT-PCR and PCR based 12 month study. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 945-951.
- ¹⁰⁵ Kumar D, Erdman S, Keshavjee T, et al. Clinical impact of community acquired respiratory viruses on bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Am J Transplant* 2005; 5: 2031-2036.
- ¹⁰⁶ Juven T, Lonnrot P, Vouren S, et al. Etiology of community acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 293-298.
- ¹⁰⁷ Xatzipsaiti M, Kyrana S, Tsolia S, et al. Rhinovirus viremia in children with respiratory infections. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1037-1040.

-
- ¹⁰⁸ Clejan S, Mandrea I, Pandrea V, et al. Immune response induced by intranasal imiquimod and implications for therapeutics in rhinovirus infections. *J Cell Mod Med* 2005; 9: 457-461.
- ¹⁰⁹ Gwaltney J. Combined antiviral and antimediation treatment of rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1992; 166: 776-782.
- ¹¹⁰ Hayden F, Herrington T, Coats K, et al. Efficacy and safety of oral pleconaril for treatment of colds due to picornaviruses in adults. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1523-1532.
- ¹¹¹ Allander T, Tammi MT, Erikson M, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 1281-1286.
- ¹¹² Kesebir D, Vazquez M, Weibel C. Human bocavirus infection in young children in the United States: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus. *J Infect Dis* 2006; 194: 1276-1282.
- ¹¹³ Bastien N, Brandt K, Dust K, et al. Human Bocavirus infection in Canada. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 848-850.
- ¹¹⁴ Ma X, Endo R, Ishiguro N, Ebihara T, et al. Detection of Human Bocavirus in Japanese children with lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1132-1134.
- ¹¹⁵ Sloots TP, McErlean P, Speicher DJ, et al. Evidence of Human Coronavirus HKU1 and Human Bocavirus in Australian children. *J Clin Virol* 2006; 35: 99-102.
- ¹¹⁶ Lindner J, Modrow S. Human bocavirus-a novel parvovirus to infect humans. *Intervirology* 2008; 51: 116-122.
- ¹¹⁷ Wang K, Wang W, Yan H, et al. Correlation between bocavirus infection and humoral response and co-infection with other respiratory viruses in children with acute respiratory infection. *J Clin Virol* 2010; 47: 148-155.
- ¹¹⁸ Peiris J, Lai S, Poon Y, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1319-1325.
- ¹¹⁹ Van der Hoek I, Pyre M, Jebbink W, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 2004; 10: 368-373.
- ¹²⁰ Woo P, Lau K, Chu K, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus from patients with pneumoniae. *J Virol* 2005; 79: 884-895.
- ¹²¹ World Health Organization. 21 April 2004 Summary of probable SARS cases with onset of illness from Nov 2002 to July 2003. erişim: <http://www.who.int/csr/sars/country/en/> Şubat 2013.

-
- ¹²² Poutanen S, Low B, Henry S, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003; 348: 1995-2005.
- ¹²³ Vallet S, Gagneur P, Talbot M, et al. Detection of human coronavirus 229E in nasal specimens in large scale studies using an RT-PCR. *Mol Cell Probes* 2004; 18: 75-80.
- ¹²⁴ Vabret T, Mourez S, Gouren J, et al. An outbreak of coronavirus OC43 respiratory infection in Normandy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 985-989.
- ¹²⁵ Hon L, Leung W, Cheng P, et al. Clinical presentation and outcome of SARS in children. *Lancet* 2004; 361: 1701-1703.
- ¹²⁶ Colby TV. Bronchiolitis. Pathologic considerations. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 101-109.
- ¹²⁷ Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990; 26335 (8700): 1259-1261.
- ¹²⁸ Aherne W, Bird T, Court SD, et al. Pathological changes in virüs infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 1970; 23: 7-18.
- ¹²⁹ Anderson VM, Turner T. Histopathology of childhood pneumonia in developing countries. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (Suppl 6): S470-476.
- ¹³⁰ Donnelly LF. Practical issues concerning imaging of pulmonary infection in children. *J Thoracic Imaging* 2001; 16: 238-250.
- ¹³¹ Margolis P, Gadomski A. Does this infant have pneumonia? *JAMA* 1998; 279: 308-313.
- ¹³² Barson WJ. Clinical features and diagnosis of community acquired pneumonia in children. Version 15.2 erişim: [http:// www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) Nisan 2012.
- ¹³³ Bachur R, Perr H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 166-173.
- ¹³⁴ Community Acquired Pneumonia Guideline Team. Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence based care guideline for medical management of Community Acquired Pneumonia in children 60 days to 17 years of age.
erişim: <http://www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/pneumonia.htm>, Guideline 14, pages 1-16, 2005. Nisan 2012.
- ¹³⁵ Scott JAG, Brooks WA, Peiris JSM, et al. Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world. *J Clin Invest* 2008; 118: 1291-1300.
- ¹³⁶ WHO Program for Control of Acute Respiratory Infections. Acute respiratory infections in children. Case management in small hospitals in developing countries. A manual for doctors

and other senior health workers. WHO: Geneva, Switzerland. Bulletin of World Health Organization 1996; 74: 501-507.

¹³⁷ Davies HD, Wang EE, Manson D, et al. Reliability of the chest radiograph in the diagnosis of lower respiratory infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15, 600-604.

¹³⁸ Toikka P, Irjala K, Juven T, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 598e602.

¹³⁹ Hickey RW, Bowman MJ, Smith GA. Utility of blood cultures in pediatric patients found to have pneumonia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1996; 27: 721-725.

¹⁴⁰ Mulholland EK, Simoes EA, Costales MO, McGrath EJ, Manalac EM, Gove S. Standardized diagnosis of pneumonia in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 77-81.

¹⁴¹ Korppi M. Non-specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: what is the most accurate combination? *Pediatr Int* 2004; 46: 545-550.

¹⁴² Mahdi SA, Klugman KP and the Pneumococcal Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus associated pneumonia. *Nat Med* 2004; 10: 811-813.

¹⁴³ World Health Organization. Therapy for acute respiratory infections in young children in developing countries. WHO 1993.erişim:

<http://www.who.int/chd/publications/ari/oxygen.htm>. Şubat 2013.

¹⁴⁴ Kumar RM, Kabra SK, Singh M. Efficacy and acceptability of different modes of oxygen administration in children: implications for a community hospital. *J Trop Pediatr* 1997; 43: 47-49.

¹⁴⁵ Dhawan A, Narang A, Singhi S. Hyponatraemia and the inappropriate ADH syndrome in pneumonia. *Ann Trop Paediatr* 1992; 12: 455-462.

¹⁴⁶ Brooks WA, Yunus M, Santosham M, et al. Zinc for severe pneumonia in very young children: double-blind placebo controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1683-1688.

¹⁴⁷ Hall CB, Powell KR, Schanbel KC, et al. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1998; 113: 266-271.

¹⁴⁸ Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al, Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 127-133.

-
- ¹⁴⁹ Kocabaş E, Ersöz D, Karakoç F ve ark. Türk Toraks Derneği Bronşiolit Uzlaşı Raporu Tur Toraks Der 2009; 10: 1-16.
- ¹⁵⁰ Kirstiansson S, Lodrup CKC, Wennergren G, et al. Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. Arch Dis Child 1993; 69: 650-654.
- ¹⁵¹ Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomised trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. J Pediatr 1996; 126: 1004-1007.
- ¹⁵² Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. N Engl J Med 2003; 349: 27-35.
- ¹⁵³ Mull CC, Scarfone RJ, Ferri LR, et al. A randomized trial of nebulized epinephrine vs. albuterol in the ED treatment of bronchiolitis. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 113-118.
- ¹⁵⁴ Scott JAG, Brooks WA, Peiris JSM, et al. Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world. J Clin Invest 2008; 118: 1291-1300.
- ¹⁵⁵ Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N, (Eds). Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi-Müdürlüğü. 1Basım. Ankara: Aydoğdu Ofset Matbaacılık San ve Tic. Ltd. Şti; 2006; s: 1-56.
- ¹⁵⁶ Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, et al. New Vaccine Surveillance Network. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. Pediatrics 2004; 113: 1758-1764.
- ¹⁵⁷ Michelow IC, Olsen K, Lozano, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. Pediatrics 2004; 113: 701-707.
- ¹⁵⁸ Farshad N, Saffar A, Khalilian A, et al. Respiratory viruses in hospitalized children with acute lower respiratory tract infections, Mazandaran Province, Iran. Indian Pediatr 2008; 45: 590-592.
- ¹⁵⁹ Tsolia MN, Psarras S, Bossios A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized school-age children: evidence for high prevalence of viral infections. Clin Infect Dis 2004; 39: 681e6.
- ¹⁶⁰ Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, et al. Comprehensive detection of causative pathogens using real-time PCR to diagnose pediatric community acquired pneumonia. J Infect Chemother 2008; 14: 424e32.

-
- ¹⁶¹ Chi-Chun Sung, Chi Hsin, Nan-Chang Chi, et al. Viral etiology of acute lower respiratory tract infections in hospitalized young children in Northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2011; 44: 184-190.
- ¹⁶² da Silva ER, Pitrez PM, Arruda E, et al. Severe lower respiratory tract infection in infants and toddlers from a non-affluent population: viral etiology and co-detection as risk factors. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 41.
- ¹⁶³ Hatipoğlu N, Somer A, Badur S, et al. Viral etiology in hospitalized children with acute lower respiratory tract infection. *Turk J Pediatr* 2011; 53: 508-516.
- ¹⁶⁴ Sancaklı Ö, Yenigün A, Kırdar S. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonunda Nazofaringeal Örneklerde Polimeraz Zincir Reaksiyonu Sonuçları. *J Pediatr Inf* 2012; 6: 84-89.
- ¹⁶⁵ Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervais A, et al. Etiology of community acquired pneumonia in hospitalised children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1429e36.
- ¹⁶⁶ Cilla G, Onate E, Perez-Yarza EG, et al. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: high rate of viral coinfection. *J Med Virol* 2008; 80: 1843-1849.
- ¹⁶⁷ García-García ML, Calvo C, Casas I, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 458-464.
- ¹⁶⁸ Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. *Am J Med* 2005; 118: 285–291.
- ¹⁶⁹ Christensen MS, Nielsen L, Hasle H. Few but severe viral infections in children with cancer; a prospective RT-PCR and PCR based 12 month study. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 945-951.
- ¹⁷⁰ Kumar D, Erdman S, Keshavjee T, et al. Clinical impact of community acquired respiratory viruses on bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Am J Transplant* 2005; 5: 2031-2036.
- ¹⁷¹ Juven T, Lonnrot P, Vouren S, et al. Etiology of community acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 293-298.
- ¹⁷² March M, Sant'Anna CC. Signs and symptoms indicative of community-acquired pneumonia in infants under six months. *Braz J Infect Dis* 2005; 9: 150e5.

-
- ¹⁷³ Klig JE. Office pediatrics: current perspectives on the outpatient evaluation and management of lower respiratory infections in children. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 71-76.
- ¹⁷⁴ Lozano JM, Steinhoff M, Ruiz JG, et al. Clinical predictors of acute radiological pneumonia and hypoxemia at high altitude. *Arch Dis Child* 1994; 71: 323-327.
- ¹⁷⁵ Virkki R, Juven T, Rikalainen H, et al. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax*. 2002; 57(5):438-41.
- ¹⁷⁶ Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T. Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: a negative result in primary healthcare settings. *Pediatr Pulm* 2003; 35: 56e61.
- ¹⁷⁷ Michelow IC, Katz K, McCracken GH, et al. Systemic cytokine profile in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Pulm* 2007; 42: 640e5.
- ¹⁷⁸ Don M, Valent F, Korppi M, et al. Differentiation of bacterial and viral community acquired pneumonia in children. *Pediatr Int* 2009; 51: 91e6.
- ¹⁷⁹ Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 95e9.
- ¹⁸⁰ Perez-Padilla R, Rosa-Zamboni D, de Leon SP, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361: 680-689.
- ¹⁸¹ Hançerli S, Somer A, Salman N, et al. Pandemik influenza; İstanbul'da bir üniversite hastanesine yatan çocuk vakaların klinik ve epidemiyolojik değerlendirmesi. *J Pediatr Inf* 2010; 4: 104-109.
- ¹⁸² Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377-382.

8. Ekler
Ek 1**Hasta İzlem Formu**

Adı, Soyadı/Protokol	
Doğum Tarihi	
Başvuru Tarihi	
Cinsiyet	
Semptomlar ve Süresi	
Temas Hikayesi (anne, baba, kardeş, diğer)	
Fizik Muayene	
Radyolojik tetkik	
Laboratuvar Tam Kan Sayımı (Nötrofil, Lenfosit, bant) CRP ALT/AST LDH/CK Elektrolit (Na, K, Ca, P) Diğer	
Nazofarengeal Aspirat Sonucu	
Ek Hastalık	
Tedavi	
Yatış süresi	
Komplikasyon	

Ek 2**“ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU TANISI İLE HASTANEYE YATIRILAN ÇOCUKLARDA RESPIRATUVAR PANEL İLE VİRAL ETİYOLOJİNİN ARAŞTIRILMASI ” ADLI ÇALIŞMA İÇİN GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAY FORMU****Hasta Adı Soyadı:****Doğum tarihi:****Adres:****Telefon:****Tarih:**

Sayın Anne/Baba,

Size İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmekte olan bir araştırma hakkında bilgi vermek üzere ulaştığımız durumdayız.

Alt Solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) tüm dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı'nın 1998 yılı verilerine göre, bir yaşından küçük bebek ölümlerinin %48.4'ünden, 1-4 yaş grubu çocuk ölümlerinin %42.1'inden ASYE sorumludur.

Bu enfeksiyonların etkenleri yaşa göre değişkenlik gösterir. Virüsler beş yaş altında en sık etkindir. Sıklıkla respiratuvar sinsisyal virüs (RSV), influenza A ve B, parainfluenza virüs 1, 2, 3 (PIV1-3) ve adenovirüsler etken olarak saptanmaktadır. Son yıllarda insan metapneumovirüsü (human metapneumovirüs, hMPV),Bocavirüs gibi yeni patojenler de viral etkenler arasında bildirilmektedir. Klinik bulguların bazıları ortak olsa da farklı viral etiyojilerde farklı klinikler de görülmektedir ve birçoğunda bakteriyel enfeksiyon tanısıyla gereksiz yere antibiyotik kullanılmaktadır.

Etken patojenlerin, toplumdan topluma, bölgeden bölgeye ve yaş gruplarına göre değişkenlik göstermesi, akılcı bir tedavi için olası etkenlerin bilinmesini gerektirir.

Bu çalışmada Ekim 2010 – 31 Mayıs 2011 dönemi arasında, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne ASYE tanısı ile yatırılan çocuklardaki viral etiyolojinin araştırılması ve hastaların klinik durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Birçok ülkeden önemli bilgilerin elde edildiği bu sık görülen viral enfeksiyonda ülkemizin günümüzdeki durumunu ortaya konması hedeflenmiştir.

Araştırma nedeniyle çocuğunuza herhangi bir zarar verilmeyecek ve hastaneye yatan hastalardan alınan kan tetkiki dışında kan tetkiki alınmayacaktır. Bu araştırmadaki bilgiler kesinlikle gizli tutulacaktır. Sizden araştırma esnasında ya da neticesinde herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Bu araştırmada yer almanız durumunda size ek bir ücret de verilmeyecektir. Bu araştırmaya katılmayı kabul etmeyebilir ya da daha sonradan katılmaktan vazgeçebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmasanız dahi çocuğunuz her çocuk gibi tedavi ve bakım görecektir. Çalışmanın yürütücüleri tarafından uygun görülmeyen vakalar ailesinin onayına bakılmaksızın proje dışı bırakılabilirler.

Ailenin ilişki kuracağı kişi (Araştırmacı): Prof.Dr.Ayper Somer

İş tel: 0 212 414 20 00 / 31750

Sayın Dr Selda Hançerli tarafından İ.Ü. İ.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. Çocuk Enfeksiyon B.D.'da tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, **Dr Selda Hançerli'yi, 0 532 6443266 no lu telefon ve İ.Ü. İ.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. iş adresinden** arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu

durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı:

İmzası:

Adresi:

Telefon no:

Velisinin Adı-soyadı:

İmzası:

Adresi:

Telefon no:

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı-soyadı:

İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı:

İmzası:

Görevi:

9. Özgeçmiş

Adı Soyadı: Selda HANÇERLİ TÖRÜN

Doğum tarihi: 06.12.1978

Doğum Yeri: LÜLEBURGAZ/ KIRKLARELİ

Unvanı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı

Adres: Dikilitaş mah. Dilek sokak. Mozaik apt.No12/8 Beşiktaş / İSTANBUL

Eğitim Durumu:

1985-1990: Kocasınan İlkokulu Lüleburgaz / KIRKLARELİ
 1990-1993: Lüleburgaz Anadolu Lisesi (Orta okul) Lüleburgaz / KIRKLARELİ
 1993-1996: Lüleburgaz Anadolu Lisesi (Lise) Lüleburgaz / KIRKLARELİ
 1996-2002: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi
 2002-2007: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
 2008-2009: Kocaeli Üniversitesi Çocuk Nefroloji Yan Dal Öğrencisi
 2009- : İ.Ü. Çocuk Enfeksiyon Yan Dal Öğrencisi

Yabancı Dil: İngilizce

Katıldığı kurslar:

2004: Neonatal Resüsitasyon Programı
 2005: Pediatrik Radyoloji Uygulamalı Tanı Kursu
 2007: Çocuklarda İleri Yaşam Desteği
 2008: Boy Kısıtlılığı, Erken ve Geç Ergenlik
 2008: Troid Hastalıkları
 2009: Antimikrobiyal İlaçların Pediatrik Kullanım İlkeleri Kursu
 2010: ESCMID Postgraduate Education Course “İnfluenza”
 2012: İleri Klinik Araştırma Eğitimi

BİLİMSEL YAYIN LİSTESİ

Poster sunumları:

- 1) Vaka sunumu: Anoreksiya Nervosa tedavisinde multidisipliner yaklaşım. Hançerli S, Parman T, Hüner G, Demirkol M. 7.Uluslararası Katılımlı Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi 2003
- 2) Vaka sunumu: Chanarian-Dorfman Hastalığının’da beslenme tedavisinin değerlendirilmesi. Hançerli S,Dönmez S, Hüner G, Demirkol M. 7.Uluslararası Katılımlı Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi 2003
- 3) Griscelli Hastalığı: Olgu sunumu. Özalp B, Hançerli S, Devocioğlu E, Tatlı B, Çalışkan M. 29. Pediatri Günleri 2007

-
- 4) Olgu Sunumu; Serotip2 'ye bağlı Pnömonokoksik Menenjit. Hançerli S,Sütçü M, Somer A, Öksüz L, Salman N, Uzel N, Üçsel R,Güler N. 53.Milli Pediatri Kongresi 2009
 - 5) Hiponatremi,tromboz ve yaygın tüberkülozların eşlik ettiği tüberküloz menenjit;Olgu sunumu. Hançerli S, Çiftçi C, Somer A, Salman N, Aydın B, Aydın N, Ünüvar A. 53.Milli Pediatri Kongresi 2009
 - 6) Tüberküloz menenjite bağlı hidrocefalide erken ventrikülostomi: Olgu sunumu Sait Durmuş, Demet Demirkol, Agop Çıtak, Metin Karaböcüoğlu, Selda Hançerli Törün Uluslararası Katılımlı VII. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi 2010
 - 7)Clinical and epidemiological characteristics of pediatric pandemic influenza A/(H1N1) patients hospitalized in İstanbul, Turkey, A. Somer, S. Hancerli Torun, N. Salman, M. Ciblak, H. Elshana, D. Demirkol, M. Kanturvardar, S. Badur, O. Devecioglu, European Society for Paediatric Infectious Diseases,2010
 - 8) Pandemik influenza;İstanbul'da üniversite hastanesine yatan çocuk olguların klinik ve epidemiyolojik değerlendirilmesi, Selda Hançerli Törün, Ayper Somer, Nuran Salman, Demet Demirkol, Melis Kanturvardar, Meral Ciblak, Selim Badur, Ömer Devecioglu, 25.ANKEM ,2010
 - 9) 2007-2009 Döneminde bir üniversite hastanesinde pediatrik invazif pnömonokok olgularından izole edilen serotipler, Selda Hançerli Törün, Ayper Somer, Nuran Salman, Lütfiye Öksüz, Nezahat Gürler, 25.ANKEM,2010
 - 10) PCR Tekniği ile pozitif saptanan boğmaca vakası: Olgu sunumu, G.Asker, S.H. Törün, A. Somer, N. Salman, M. Yılmaz, N. Gürler, 32. Pediatri Günleri ve 11. Pediatri Hemşireliği Günleri,2010
 - 11) Invasive Pneumococcal Disease in children in Istanbul in 2007 to 2010. A. Somer, S. Hancerli Torun, N. Salman, L. Oksuz, N. Gurler. The 26 th International Pediatric Association Congress of Pediatrics, 2010
 - 12) Septic Arthritis after pentavalant Diphtheria, Tetanus Acellular Pertusis, Inactivated Poliovirüs, Haemophilus Influenzae Type B combination Vaccination. S. Aydurhan, G. Asker, S. Hancerli Torun, N. Salman, A. Somer The 26 th International Pediatric Association Congress of Pediatrics, 2010.
 - 13) Empyema Resistant to therapy after swine origin influenza A (H1N1) infection: A Case Report D. Yanni, S. Hancerli Torun, N. Salman, A. Somer, T. Salman, M. Ciblak, S. Badur.The 26 th International Pediatric Association Congress of Pediatrics, 2010.
 - 14) Brain Abscess as A Complication of foreign body: A Case Report.S. Hancerli Torun, A. Somer, A. Satan, N. Salman, G. Alkır, A. Sencer. The 26 th International Pediatric Association Congress of Pediatrics, 2010.

-
- 15) Pandemik influenza ve Astim; İstanbul'da Üniversite Hastanesine Yatan Çocuk Vakalarının Değerlendirmesi: Selda Hancerli Torun, Nuran Salman, Ayper Somer, Bahar Budan, Demet Demirkol, Meral Ciblak, Melis Kanturvardar, Selim Badur XVIII. Ulusal Allerji ve Klinik Immunoloji Kongresi, 2010
- 16) Pertusis Cases Hospitalised during the Winter-Fall-Summer period of 2010. SHancerli Torun, A. Somer, B. Caliskan, H. Akturk, L. Oksuz, N. Salman, N. Gurler. 29th European Society For Paediatric Infectious Disease, 2011.
- 17) Clinical Outcomes of Padiatric HIV cases in an university hospital, Turkey-2000-2010. S Hancerli Torun, A. Somer, B. Caliskan, H. Akturk, N. Salman, 8th International Symposium on An Antimicrobila Agents and Resistance, 2011.
- 18) Pediatrik HIV Vakalarının Değerlendirilmesi. Selda Hançerli Törün, Ayper Somer, Bahar Çalışkan, Hacer Aktürk, Nuran Salman, Selim Badur. Çocuk Enfeksiyon Kongresi, 2011.
- 19) Yenidoğanda Hepatit B Aşısı Sonrası Osteomyelit. Bahar Çalışkan, Ayper Somer, Selda Hançerli Törün, Sait Durmuş, Hacer Aktürk, Nuran Salman. Çocuk Enfeksiyon Kongresi, 2011.
- 20) 18 Aylık Süt Çocuğunda Brodie Absesi. Bahar Çalışkan, Ayper Somer, Selda Hançerli Törün, Hacer Aktürk, Sait Durmuş, Nuran Salman. Çocuk Enfeksiyon Kongresi, 2011.
- 21) İç Kulak Deformitesine Bağlı Tekrarlayan Menenjit. Hacer Aktürk, Ayper Somer, Bahar Çalışkan, Selda Hançerli Törün, Ensar Yekeler, Yahya Güldiken, Nuran Salman. Çocuk Enfeksiyon Kongresi, 2011.
- 22)Pediatrik Hastalarda Kolistin Kullanımı. Selda HT, Hacer A,Bahar Ç, Demet D, Ayper S, Nuran S, 26.ANKEM, 2011.
- 23) Pertusis Cases in the paediatric department of a university hospital. L Öksüz, N Gürler, SH Torun A Somer N Salman. 21 th European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2011.
- 24)Surveillance of Hospital Infections in Paediatric Clinics of an University Hospital During the first six months of 2010. A.Somer H. Maraş SH Torun N Salman N Gürler. 29th European Society For Paediatric Infectious disease, 2012.
- 25) Yaygın Kriptokok İnfeksiyonu ile tanı alan AIDS olgusu. Karagöz N, T.Hançerli S, Somer A, Salman N, Gürler N, Yekener E. 56. Milli Pediatri Kongresi, 2012.

Makalaler

- 1) Vitamin D Bağımlı Rahitis Tip I ve Tip II Dr. Feyza DARENDELİLER,Dr. Firdevs BAŞ,Dr. Selda HANÇERLİ Türkiye Klinikleri J Pdiatr Sci 2008, 4 (5): 51-55.

-
- 2)Yeni varyant H1N1 gribi. Selda HANÇERLİ, Ayper SOMER, Nuran SALMAN. Klinik Tıp Pediatri Dergisi 2010; 2 (1): 1-8.
 - 3)Plevral Efüzyon ve Ampiyem. Semra Ayduran, Selda Hançerli, Ayper Somer. Klinik Tıp Pediatri Dergisi 2010; 2 (1): 22-27.
 - 4) Clinical and Epidemiological Characteristics of Pandemic Influenza A/(H1N1) in Hospitalized Pediatric Patients at a University Hospital, Istanbul, Turkey. Selda Hancerli Torun, Ayper Somer, Nuran Salman, Meral Ciblak, Demet Demirkol, Melis Kanturvardar, Selim Badur, Ömer Devecioglu. Journal of Tropical Pediatrics. Advance Access published September 5, 2010
 - 5) Clinical and Epidemiological Characteristics of Pandemic Influenzae A/(H1N1) in Hospitalized Pediatric Patients at a University Hospital, Istanbul Selda Hançerli, Ayper Somer, Nuran Salman, Hüsam Elshana, Demet Demirkol, Melis Kanturvardar, Meral Ciblak, Selim Badur, Ömer Devecioğlu. Çocuk Enf Derg 2010; 4: 104-9.
 - 6) Kombine Uygulanan Difteri-Boğmaca-Tetanoz Aşıları. Selda Hançerli Törün, Ayper Somer. Klinik Tıp Pediatri 2010; 2: 9-15.
 - 7) 2010 Kış-Sonbahar-Yaz Döneminde Kliniğimizde Yatırılarak İzlenmiş Boğmaca Vakalarının Sunumu. Selda Hançerli Törün, Bahar Budan Çalışkan, Nuran Salman, Lütfiye Öksüz, Ayper Somer, Nezahat Gürler. J Child 2010; 10: 3: 133-138.
 - 8) Çocuklarda pandemik influenza A (H1N1). Ayper Somer, Selda Hançerli Törün İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi 2010, Cilt 73: 20-26.
 - 9) Batı Nil Virüsü. Selda Hançerli Törün, Ayper Somer. Klinik Tıp Pediatri 2010; 6: 25-29.
 - 10) West sendromunda otistik bozukluk. Selda Hançerli, Mine Çalışkan, Nahit Motavallı Mukaddes, Burak Tatlı, Nur Aydın, Meral Özmen. Türk Pediatri Arşivi 2011; 48:1.
 - 11) Hayvan Isırıkları. Selda Hançerli Törün, Bahar Budan Çalışkan Ayper Somer. Klinik Tıp Pediatri 2011; 3: 11-17.
 - 12) Kombine Aşılar. Nuran Salman, Selda Hançerli. Aşı ve Yaşam 2011; 3: 22-28.
 - 13)Caspofungin therapy in immunocompromised children and neonates. Somer A, Törün SH, Salman N. Expert Rev Anti Infect Ther 2011; 9(3): 347-55.
 - 14) Invasive aspergillosis in hematopoietic stem cell and solid organ transplantation. Salman N, Törün SH, Budan B, Somer A. Expert Rev Anti Infect Ther 2011; 9 (3): 307-15.
 - 15) Letter to the Editor [Editöre Mektup] Selda Hançerli Törün. Çocuk Enfeksiyon Dergisi 2012; 6 (2): 66-67. ICID: 1001364

-
- 16) Pandemik İnfluenza (H1N1) Tanısı ile Yatırılarak İzlenen Çocuk Hastaların Değerlendirilmesi. Selda Haçerli Törün, Ayper Somer - Editöre Mektup (Cilt:5 Sayı:1 Mart 2011).
 - 17) Onbir Yaşında Riketsiya Vakası. Selda Haçerli Törün, Mehmet Cihan Balcı, Bahar Çalışkan, Ayper Somer, Hacer Aktürk, Nuran Salman, Nezahat Gürlü. J Pediatr Inf 2011; 5: 141-3.
 - 18) Documented 2009 H1N1 influenza A infection in pediatric liver transplant patients - Description and follow-up of 7 patients. Mustafa Serdar Cantez; Nelgin Gerenli; Selda Haçerli Törün; Nuran Salman; Ayper Somer; Ozlem Durmaz. The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology 2012; 23(4): 366-70.
 - 19) Human Papilloma Virüs Aşısı. Ayper Somer, Selda Haçerli Törün. Aşı Kitabı Akademi: İstanbul Yayınevi 2012: 431-439.
 - 20) Kombine Aşılar. Selda Haçerli Törün, Nuran Salman. Aşı Kitabı Akademi, İstanbul. Yayınevi. 2012; 565-573.
 - 21) Escherichia Coli Enterik Patojen ve Bir Salgın Nedeni. Selda Haçerli Törün, Ayper Somer. Klinik Tıp Pediatri 2012; 4 (2): 9-13.
 - 22) İnfluenza. Nuran Salman, Selda Haçerli Törün. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2011; 7(4): 116-22.
 - 23) Ateşli Hastalıklara Yaklaşım. Ayper Somer, Selda Haçerli Törün. Aile Hekimliği Başucu Kitabı. Selen Yayıncılık, İstanbul, 2012: 141-153.
 - 24) Seyahat Edenlerde İnfluenza. Selda Haçerli Törün, Ayper Somer. Clinic Tıp Pediatri 2012; 7: 13-18.

Bilimsel Toplantılarda Yapılan Konuşmalar

- 1) Yeni Virüsler. Selda Haçerli Törün, Ayper Somer. İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Mezuniyet Sonrası Eğitim Programı 2009-2010 .
- 2) Hayvan Isırıkları. Selda Haçerli Törün, Bahar Çalışkan. İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Mezuniyet Sonrası Eğitim Programı 2010-2011.
- 3) İmmünsüprese Hastada Mantar Enfeksiyonu; Olgu Sunumu. Selda Haçerli Törün. Febril Nötropeni Toplantıları, İstanbul 2010.
- 4) Konsültasyon nasıl olmalı. Selda Haçerli Törün. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Asistan Eğitim Programı, 2010.

-
- 5) Solunum Sistemi İle İlişkili İnfeksiyonlar. Selda Haçerli Oturum Başkanları: Prof. Dr. Nuran Salman; Dr. Şehrinaz Polat. I. Yenidoğan ve Çocuk Yoğun Bakım Hemşireliği Sempozyumu, 2011.
 - 6) İmmun Süprese Hastada CMV Retinit;Olgu Sunumu. Selda Haçerli Törün. Febril Nötropeni Toplantıları, 2013.

Ödüller:

- 1) Prof.Dr.Cihat Tahsin Gürsoy Araştırma Ödülü 3.lüğü: West sendromu'nda otistik bozukluk 2008
- 2) 2008 yılı Sezai Bedrettin Tümay Armağanı Üçüncülük Ödülü: West Sendromunda Otistik Bozukluk

Aldığı görevler

- 1)26. Ankem Kongresi, 2011. Genel Sekreter Yardımcılığı.
- 2)27. Ankem kongresi,2012. Genel Sekreter Yardımcılığı.