



T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKUT ALT SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONU VEYA HIŞILTISI
OLAN ÇOCUKLARDA SOLUNUM YOLU VİRUSLARININ
MOLEKÜLER YÖNTEMLE ARAŞTIRILMASI**

Demet DABANIYASTI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Yr.Doç. Dr. Fahriye EKŞİ

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından GÜ BAYBP- TF.11.07 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Gaziantep

2011

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT ALT SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONU VEYA HİŞİLTİSİ OLAN
ÇOCUKLARDA SOLUNUM YOLU VİRUSLARININ MOLEKÜLER
YÖNTEMLE ARAŞTIRILMASI

DEMET DABANIYASTI

Tez Savunma Tarihi:29.12.2011
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof.Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd.Doç. Dr. Fahriye EKŞİ

Tez Danışmanı

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi
Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL
Doç.Dr. Özlem KESKİN
Yrd.Doç.Dr. Fahriye EKŞİ

İmzası

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

29.12.2011

Demet DABANIYASTI

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sırasında, desteğini ve bilgisini sunan, öğrenim sürecimde emeği geçen, değerli danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Fahriye EKŞİ'ye teşekkürlerimi sunarım. Tezimin her aşamasında desteğini sunan ve bilgisini esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr.Özlem KESKİN'e, tez çalışması döneminde vakaların toplanmasındaki yardımlarından dolayı Uzm.Dr.Mehmet Yaşar ÖZKARS'a, eğitim sürecime deneyimleri ve bilgi birikimleri ile her türlü yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım, Prof. Dr. İclal BALCI'ya, Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL'e, Doç. Dr. Ayşen BAYRAM'a, Doç. Dr. Yasemin ZER'e, yardımları için laboratuvar arkadaşlarıma ve Mustafa SAĞLAM'a , Mustafa ÇAY'a teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında tüm zorluklara katlanarak emek harcayan, sevgi ve hoşgörülerini hiçbir zaman esirgemeyen eşime ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	iv
RESİMLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akut Bronşit	2
2.2. Akut Bronşiyolit	3
2.3. Pnömoni	3
2.4. Hışıltı (Weezing)	4
2.5. Astım	5
2.6. Epidemiyoloji	6
2.7. Alt Solunum Yolu Etkenleri	7
2.7.1. Respiratory syncytial virus (RSV)	7
2.7.2. İnfluenza virus	10
2.7.3. Parainfluenza virus	12
2.7.4. Adenovirus	13
2.7.5. Coronavirus	14
2.7.6. Enterovirus	16
2.7.7. Rhinoviruslar	17
2.7.8. Bocavirus	19
2.7.9. Metapneumovirus	19
2.8. Tanı	21
2.8.1. Virus İzolasyonu	21
2.8.2. Hücre Kültürü	22
2.8.3. Shell vial Yöntemi	22
2.8.4. Antijen Saptama	22
2.8.5. Serolojik Yöntemler	22
2.8.6. Moleküler Yöntemler	23

2.9. Tedavi	23
2.10. Korunma	25
3.GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Örnek Seçimi	26
3.2. Örneklerin Alınması ve Taşınması	26
3.3. Çalışma Yöntemi	27
3.4. İstatistiksel Yöntem	32
4.BULGULAR	33
5.TARTIŞMA	46
6.KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	64

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AdV	Adenovirus
APV	Avian pneumovirus
ASYİ	Akut alt solunum yolu infeksiyonu
BoV	Bocavirus
CoV	Coronavirus
CRP	C-Reaktif Protein
DKH	Doğumsal kalp hastalığı
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EIA	Enzyme immün assay
EV	Enterovirus
HE	Hemaglütinin esterase
ICAM-1	İntrasellüler adezyon molekülü
IFA	İmmünfloresan Antikor Testi
IgA	İmmünoglobulin A
IV	İntravenöz
MPV	Metapneumovirus
NAAT	Nükleik asit amplifikasyon testi
NPA	Nazofarengeal Aspirat
NPEV	Non polio enterovirus
ORF	Open reading frame

PCR-PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PEF	Polarized Fractal Efficiency
PIV	Parainfluenza virus
RNA	Ribonükleik asit
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SARS	Severe acute respiratory syndrome
UV	Ultraviyole
μl	Mikrolitre

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Çalışmamızdaki jel görüntüleri	32
---	----

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. A, B ve C seti için hazırlanan PCR reaksiyon karışımı	29
Tablo 2. Hastalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda semptomların hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı	33
Tablo 3. Klinik bulguların hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı	34
Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarına göre solunum sayısı ve oksijen saturasyonu	35
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda sorgulanan diğer bilgiler	35
Tablo 6. Mevsimlere göre hasta ve kontrol gruplarının dağılımı	36
Tablo 7. Evde sigara içilmesine göre hasta ve kontrol gruplarının dağılımı	36
Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarına göre saptanan virus dağılımı	37
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubuna göre saptanan viruslar	38
Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarına göre saptanan virus sayısı	39
Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunda birden fazla virus saptanan olgulardaki virusların dağılımı	40
Tablo 12. Cinsiyete göre virus saptanma durumu	41
Tablo 13. Virus saptanan hasta ve kontrol grubundaki semptomlar	42
Tablo 14. Virus saptanan hasta ve kontrol grubundaki klinik bulgular	43
Tablo 15. Virus saptanan hasta grubundaki solunum sayısı ve oksijen saturasyonu	43
Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunda mevsimlere göre virus saptanma oranları	44

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

AKUT ALT SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONU VEYA HIŞILTISI OLAN ÇOCUKLARDA SOLUNUM YOLU VİRUSLARININ MOLEKÜLER YÖNTEMLE ARAŞTIRILMASI

Demet DABANIYASTI

Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Fahriye EKŞİ

Aralık 2011, 64 sayfa

Ekim 2010-Mayıs 2011 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediyatri servisinde yatan ya da Pediyatrik Allerji polikliniğinde ayaktan izlenen, tekrarlayan akciğer infeksiyonu ve astım tanısı ile takip edilen ve o anda akut alt solunum yolu infeksiyonu bulguları ya da hişiltısı olan 0-14 yaş aralığında bulunan hasta çocuklardan ve belirlenen kontrol grubundan solunum yolu örnekleri toplandı. Multiplex-PCR yöntemi kullanılarak solunum yolu viruslarının varlığı araştırıldı. Çalışma kapsamına alınan kişilerin demografik verileri, semptomları, klinik bulguları ve rutin laboratuvar sonuçlarına ilişkin bilgiler elde edildi. Çalışmada 90'ı hasta, 60'ı kontrol grubundan olmak üzere 150 çocuktan örnek alındı. Alınan örneklerde DNA/RNA izolasyonunu takiben solunum yolu virusları araştırıldı. Hasta grubundakilerin 34'ünde (%37.8) virus saptanmazken, 38'inde (%42.2) 1 virus, 15'inde (%16.7) 2 virus, 3'ünde (%3.3) 3 virus saptandı, kontrol grubundakilerin 35'inde (%58.3) virus saptanmazken, 23'ünde (%38.3) 1 virus, 2'sinde (%3.3) 2 virus saptandı. Virus sayısı açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0.004$). Hasta ve kontrol grubunda saptanan viruslar; %25.6 ve %36.7 rhinovirus A/B/C, %21.1 ve %0.0 influenza A virus, %7.8 ve %1.7 parainfluenzavirus tip1, %5.6 ve %0.0 parainfluenzavirus tip4, %4.4 ve %1.7 adenovirus A/B/C/D/E , %4.4 ve %1.7 parainfluenzavirus tip3, %4.4 ve %1.7 coronavirus 229E/NL63, %3.3 ve %0.0 coronavirus OC43, %3.3 ve %0.0 respiratory syncytial virus A, %2.2 ve %0.0 parainfluenzavirus tip2, %2.2 ve %0.0 influenza B virus, %1.1 ve %1.7 respiratory syncytial virus B olarak belirlendi. Bocavirus, metapneumovirus ve enterovirus hiçbir örnekte saptanmadı. Sonuç olarak, solunum yolu örneklerinde moleküler yöntemlerle viral etkenlerin araştırılması, hızlı tanı açısından yararlı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Akut alt solunum yolu infeksiyonları, multiplex –PCR, solunum yolu örnekleri, solunum yolu virusları.

ABSTRACT

M.S. Thesis

INVESTIGATION OF RESPIRATORY VIRUSES BY MOLECULAR METHOD IN CHILDREN WITH ACUTE LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION OR WHEEZING

Demet DABANIYASTI

M.S. Thesis

University of Gaziantep, Graduate School of Health Sciences,
Department of Microbiology

Supervisor: Asst. Prof. Fahriye EKŞİ

December 2011, 64 pages

Respiratory tract samples were collected from children aged between 0-14 years, who were inpatients at the Pediatric Service of Gaziantep University Medical Faculty, or who received outpatient treatment at the Pediatric Allergy Polyclinic between October 2010 and May 2011. Samples were obtained from all of the cases, which were diagnosed as having recurrent pulmonary infection and asthma with symptoms of acute lower respiratory tract infection or wheezing, and from the control group. The presence of respiratory tract viruses was explored by use of multiplex-PCR. Data on demographics, symptoms, clinic findings and routine laboratory results were obtained in the study. Samples were collected from 150 children: 90 patients and 60 controls. Following the isolation of DNA/RNA from samples, respiratory tract viruses were explored. While 34 (37.8%) of the patient group had no viruses, 38 (42.2%) had one virus, 15 (16.7%) had two viruses and 3 (3.3%) had three viruses. While no viruses were found in 35 (58.3%) of the control group, 23 (38.3%) had one virus and 2 (3.3%) had two viruses. A statistically significant difference ($p=0.004$) was observed between the number of viruses in the patient and control groups. The viruses detected in the patient and control groups were rhinovirus A/B/C (25.6% and 36.7%), influenza A virus (21.1% and 0.0%), parainfluenzavirus type1 (7.8% and 1.7%), parainfluenzavirus type4 (5.6% and 0.0%), Adenovirus A/B/C/D/E (4.4% and 1.7%), Parainfluenzavirus type3 (4.4% and 1.7%), coronavirus 229E/NL63 (4.4% and 1.7%), coronavirus OC43 (3.3% and 0.0%), respiratory syncytial virus A (3.3% and 0.0%), parainfluenzavirus type2 (2.2% and 0.0%), influenza B virus (2.2% and 0.0%) and respiratory syncytial virus B (1.1% and 1.7%). No bocavirus, metapneumovirus or enterovirus were detected in any of the samples. As result, detection of viral agents from respiratory tract samples via molecular methods in thought to be useful in terms of rapid diagnosis.

Keywords: Acute lower respiratory tract infections, multiplex –PCR, respiratory tract samples, Respiratory tract viruses.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut alt solunum yolu infeksiyonları (ASYİ) tüm dünyada infeksiyon hastalıklarına bağlı mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir (1). Çocukların yaklaşık 1/3'ü yaşamlarının ilk yılında alt solunum yolu infeksiyonu geçirmektedirler (2-4). Gelişmekte olan ülkelerde solunum yolu infeksiyonları daha sık görülmekte ve daha ağır seyretmektedir. Bu ülkelerde ASYİ en önemli ölüm sebebi olup yılda 4 milyondan fazla ölüme yol açmaktadır (5). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2002 yılında ASYİ dünya çapında 3,9 milyon ölüme neden olmuştur. Tüm infeksiyon hastalıklarına bağlı ölümlerin %6,9'unu oluşturmaktadır ve halen 5 yaş altı ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır (6). Solunum yolu hastalıkları genel olarak virus, bakteri, parazit, mantar gibi pek çok farklı patojenlere bağlı olabildiği gibi ilaç kullanımı, toksinler veya altta yatan sistemik hastalıklar gibi nedenlere bağlı olarak da gelişebilir (7, 8). Akut solunum yolu infeksiyonlarının en sık karşılaşılan etkenleri viruslardır. Çocukluk yaş grubunda alt solunum yolu infeksiyonuna sık olarak neden olan viruslar, respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenza virus tip 1, 2, 3, influenza A ve B ve adenoviruslardır (9-12). Alt solunum yolu infeksiyonlarından en çok etkilenenler arasında bebekler ve çocuklar bulunmaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından 2002-2004 yılları arasında gerçekleştirilen Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması' na göre solunum yolu infeksiyonları; 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 (13). ASYİ gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde bir yaş altı ölümlerinde 2. sırayı, beş yaş altı çocuk ölümlerinde 1. sırayı almaktadır (14). Hışıltı, süt çocuğı ve çocukluk döneminde ASYİ'nin sık karşılaşılan bulgularından birisidir. Çocukların %20'sinde yaşamın ilk yılında en az bir hışıltı atağı görülmektedir (15). Solunum yolu virüslerinin neden olduğı infeksiyonlar çocukluk çağında akut hışıltının en önemli nedenidir (16, 17). Günümüzde viral patojenlerin tespit edilmesinde PCR gibi duyarlılığı daha yüksek tekniklerin geliştirilmesi hışıltı nedeniyle tedavi edilen hastalardaki viral infeksiyon prevalansının daha doğru değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır (18, 19). Viral patojenlerin tespit edilmesi, antiviral tedavi ve aşılamanın yapılabilmesi için yarar sağlayacağından çalışmamızda, akut alt solunum yolu infeksiyonu bulguları ile gelen veya hışıltısı olan çocuklarda viral patojenlerin araştırılması ve klinik verilerle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Alt solunum sistemi infeksiyonları tüm dünyada çocukluk çağının sık rastlanan bir hastalığı olup, gelişmekte olan ya da az gelişmiş ülkelerde ise özellikle 5 yaş altındaki çocukların ölüm nedenleri arasındadır (20). Akut solunum yolu İnfeksiyonları alt ve üst solunum yolu infeksiyonları olarak ikiye ayrılabilir. Larinks ve altındaki bölge alt solunum yolları olarak kabul edildiğinden, akut bronşit, akut bronşiyolit ve pnömoni akut alt solunum yolu infeksiyonları olarak sayılır (21).

2.1. Akut Bronşit

Akut bronşit veya trakeobronşit trakeobronşial ağacın akut enflamatuvar hastalığıdır; üç haftaya kadar uzayabilen, balgamlı veya kuru öksürükle seyreden alt solunum yolu infeksiyonu tablosudur. Akut bronşit, birinci basamakta ve acil servislerde en sık konulan tanılardan biridir. Akciğer radyografisinde infiltrat bulunmaması ile pnömoniden ayrılır. Benzer klinik tablo basit üst solunum yolu infeksiyonu olan soğuk algınlığında da bulunur ve bazen ayırt etmek çok güç olabilir (22, 23). Genellikle üst solunum yolu infeksiyonunu takiben başlar. Akut bronşitle üst solunum yolu infeksiyonunun farkı akut bronşitte öksürüğün 5 günden fazla devam etmesidir (24). Akut bronşit etyolojisinde büyük oranda viruslar (influenza, respiratuvar sinsityal virus adenovirüs, parainfluenza virus, rhinovirüsler) rol oynarlar. Olguların %10'dan daha az bir kısmında bakterilerin, özellikle de *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis* ve *Chlamydia pneumoniae*'nin rol aldığı bildirilmektedir (25). Akut öksürüğün %70 nedeni üst solunum yolu infeksiyonlarıdır ve bunu astım (%6) ve pnömoni (%5) takip etmektedir (26). Bu nedenlerle akut bronşit tanısı belirtilen bu nedenlerin ekarte edilmesi ile konulabilmektedir. Özellikle pnömoninin ekarte edilmesi önemlidir. Vital bulguları (Nabız<100/dk, solunum sayısı <24/dk ve oral vücut ısısı<38°C) ve göğüs muayenesi normal sınırlarda olan olgularda pnömoni için ileri bir incelemenin gerekli olmadığı bildirilmektedir (27).

2.2. Akut Bronşiyolit

Akut bronşiyolit süt çocukluğu döneminde en sık karşılaşılan alt solunum yolu enfeksiyonudur. Bunların genellikle %2-3'ü hastaneye yatırılır. Daha çok bir ile dokuz ay arasındaki bebeklerde görülür. Bir yaşından sonra ender olarak görülür. Etken %75-80 olguda respiratuvar sinsitial virüstür (21). RSV ve her yıl kış aylarında epidemilere neden olur. Genellikle burun akıntısı ile başlar ve daha sonra kuru ve keskin bir öksürük ortaya çıkar. Arkasından solunum sıkıntısı ve beslenme zorluğu görülür. Fizik muayenede, takipne, whezing, interkostal ve subkostal çekilmeler, dinlemekle sibilan ronküsler ve ince raller ve hiper aerasyona ait bulgular (sternumun öne doğru çıkması, hepatomegali) saptanır. Daha ağır olgularda siyanoz ve taşikardi de olaya eklenebilir. Akciğer grafisinde hiperaerasyon izlenir. Çok ağır olgularda arteriyel kan gazı bulguları olarak PaO₂ azalır ve PCO₂ artar. Nazofarengeal sekresyonlarda RSV izole edilebilir (21). Akut bronşiyolit tanısı öykü ve fizik muayene bulgularıyla konulur. Ağır vakalar dışında radyolojik tetkikler ve etkenin gösterilmesi için laboratuvar incelemelerinin yapılmasına gerek yoktur (28, 29). Şüpheli durumlarda hemogram, CRP bakılabilir. RSV, influenza virüsü, parainfluenza ve adenovirüsler için solunum yollarının salgılarında enzim immunoassay ve floresan antikor tekniği gibi hızlı viral diagnostik testler yapılabilir (30). Akut viral bronşiyolit ödem, mukus ve hücre kalıntılarıyla bronşiollerin obstrüksiyonu ile karakterizedir. Erişkinlerle kıyaslandığında çocuklarda solunum sorunlarının gelişimini kolaylaştırıcı bazı etmenler vardır. Bu etmenler arasında; çocuklarda erişkinlere göre üst ve alt hava yollarının daha dar olması, bronşiol ve alveollerin sayılarının az olması, solunum mukozasının daha gevşek ve müköz bezlerin sayısının daha fazla olması, çocukların metabolizma hızlarının ve oksijen tüketimlerinin daha yüksek olması sayılabilir. Akut bronşiyolit tedavisi destekleyici olup, hastada oksijenizasyonun düzenlenmesi, beslenmenin ve hidrasyonun sağlanması ile hastanın komplikasyonlar açısından yakından izlenmesini içerir (31).

2.3. Pnömoni

Pnömoni infeksiyöz veya infeksiyöz olmayan ajanlar tarafından oluşturulan akciğer dokusu inflamasyonudur. Küçük bebeklerde pnömoninin akut bronşiyolitten ayrımı güç olduğundan, bu iki hastalığı da kapsayan 'akut alt solunum yolu enfeksiyonu' terimi de kullanılır. Toplum kökenli pnömoniler, kişinin toplumda günlük yaşamı sırasında ortaya çıkan pnömonidir (32).

Genellikle bir üst solunum yolu infeksiyonundan birkaç gün sonra aniden yükselen ateş, artan öksürük ve solunum güçlüğü alt solunum yolu infeksiyonunu akla getirmelidir. Sağ alt lob pnömonilerinde çocuklar karın ağrısı nedeniyle hekime getirilebilir. Fizik muayenede takipne, burun kanatları solunumu, interkostal ve subkostal çekilmeler gözlenir. Dinlemekle genellikle krepitasyon ve ronküsler (bronkopnömonide) duyulur. Lober pnömonide, o bölgede solunum sesleri azalmış olup komşu akciğer alanlarında tuber sufl (artmış solunum sesi - haşın solunum) alınır. Üst lob pnömonilerinde ense sertliği saptanabilir. Özellikle küçük çocuklarda kalp yetmezliği tabloya eklenebilir. Bu durumda, taşikardi ve hepatomegali gibi bulgular da ortaya çıkar (21).

Akut faz reaktanlarının negatif olması (lökositoz ve sola kayma olmaması, CRP'nin negatif ve sedimentasyon hızının normal olması) ve grafilerde her iki akciğer alanlarında yama tarzında infiltrasyonların saptanması genellikle viral pnömoniye düşündürür. Lober konsolidasyon ise genellikle etkenin pnömokok olduğunu düşündürür. Çok hızlı ilerleyen, pnömatosel ve pyopnömotoraks görünümündeki pnömonilerde ise etken genellikle stafilokoklardır. Süt çocukluğu döneminin ilk aylarında akciğer dinleme bulguları çok gürültülü olmasına karşın bebeğin genel durumu nispeten daha iyi ve annenin gebeliği sırasında vaginal akıntı öyküsü pozitif ise, periferik yaymada eosinofili varsa ve standart tedaviye yanıt yoksa klamidy pnömonisi akla gelmelidir. Hastaneye yatırılan çocuklarda etkenin saptanabilmesi için kan kültürleri alınmalı ve eğer olanaklı ise nazofarengeal sekresyonlarda solunum virüsleri araştırılmalıdır. Klinik ve radyolojik olarak her zaman viral ya da bakteriyel pnömoni ayrımı yapılamadığından, pratik olarak pnömoni tanısı alan her çocuğa antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır (21).

2.4. Hışıltı (Wheezing)

Hışıltı (weezing), alt havayollarında oluşan daralmaya bağlı olarak duyulan ekspiratuar, yüksek titreşimli polifonik bir sestir (33). Wheezing çocuklarda en sık rastlanan semptomlardan biridir. Değişik çalışmalar 1 yaşından küçük çocukların %10-15'inin, 5 yaşından küçüklerin ise %25'inin en az bir kez hışıltı ile birlikte seyreden bir solunum yolu hastalığı geçirdiğini göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde 5 yaşından küçük çocuklarda hışıltının kümülatif prevalansı %15-32 arasındadır (34). Hışıltının süresine bağlı olarak tiplendirilen fenotipler geçici erken hışıltı, non-atopik hışıltı (viral infeksiyonlarla tetiklenen hışıltı), atopik hışıltı (astım) ve erken menarş olan obez kız çocuklarıdır. Fenotiplendirme ancak retrospektif olarak yapılabilir.

Diğer bir hışıltı tanımlaması (temporal pattern of wheeze) da epizodik (viral) hışıltı ve çoklu tetikleyicili hışıltı (multi-trigger wheezing) dır. Epizodik hışıltı aralıklı, mevsimsel özellikler gösteren, ataklar arasında semptomların olmadığı hışıltı tipi iken, çoklu tetikleyicili hışıltı ataklar arasında hışıltının olduğu tek etkenin viral enfeksiyonlar olmadığı hışıltı tipidir. Bugüne kadar tanımlanmış fenotipler tüm hastaları kapsamamakla birlikte fenotipler arasında zaman içinde geçişler de olabilmektedir (35, 36). Çocukların en az %30'u 3, %50'si 6 yaşından önce hışıltı atağı geçirir. Persistan hışıltıda akciğer fonksiyonlarında kayıp ilk 1 yıldan sonra başlar, 6 yaşında belirginleşir ve erişkin döneme kadar devam eder (37). Ayrıca ilk 7 yaşta hafif hışıltı atakları geçiren çocukların %77'sinde erişkin dönemde asemptomatik iken, ağır geçirenlerin %75'i erişkin yaşta ağır astım olmaktadır. Günümüzde hangi hışıltılı çocuğun astım olacağını öngören kesin bir biyolojik veya genetik belirteç yoktur. Bu nedenle, erken yaşta geçirilen hışıltı atakları ve havayolu reaktivitesi daha sonra gelişebilecek astım açısından ilk bulgu olabileceği için hışıltılı çocukların takip ve tedavileri önem kazanmaktadır (38).

2.5. Astım

Astım akciğer hava yollarında epizodik hava yolu obstrüksiyonuna yol açan kronik bir enflamatuvar durumdur. Bu kronik enflamasyon havayolunun uyarılara karşı aşırı tepki vermesine sebep olur. Havayolunda astım için karakteristik diğer ilişkili anormallikler arasında epitelyal hasar, supepitelyal kollajen birikimi ile birlikte membranda kalınlaşma ve mukus bezi ve düz kas hipertrofisi yer alır (39). Çocukluk çağı astımı havayollarının çeşitli uyarılara karşı aşırı duyarlılığı sonucu oluşan, tekrarlayan ve genellikle havayollarının geri dönüşümlü tıkanıklığı ile seyreden kronik bir inflamatuvar hava yolu hastalığıdır. Öksürük ve hışıltı (wheezing) semptomlarının ortaya çıktığı veya ağırlaştığı, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissinin belirginleştiği klinik tablo akut astım atağı olarak değerlendirilir (40). Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde astım prevalansı % 5-10 arasında bildirilmektedir (41). Ülkemizde de bu oranlara benzer rakamlar rapor edilmiştir (42, 43). Akut astım atağını tetikleyen faktörlerin arasında allerjenler, enfeksiyonlar, hava kirliliği, sigara dumanı, iritan gazlar, stres, egzersiz ve bazı ilaçlar sayılabilir (44, 45). Astımlı çocukların büyük çoğunluğunda altta yatan bir atopi hikayesi, buna bağlı olarak da allerjen duyarlılığı bulunabilmektedir (46, 47). Çoğunlukla allerjenle temas sonrasında ya da bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası tetiklenen astım atağında, hasta bir tıbbi kuruma öksürük, hışıltı, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissi ile

başvurabilir. Böyle bir hastanın ilk başvurusundaki değerlendirme oldukça önemlidir. Değerlendirme çok hızlı bir şekilde yapılırken, diğer taraftan da tedaviye başlanılmalıdır. Öncelikle ABC olarak bilinen (A=airway-havayolu), (B=breathing-solunum), (C=circulation-dolaşım) sistem muayenesi gözden geçirilmelidir. Hastanın daha önceden benzer şikayetlerinin olup olmadığı öğrenilmelidir. Hastaya daha önceden astım tanısı konulup konulmadığı, kullandığı ilaçları, hastanın ne kadar süredir bu ilaçları kullandığı, düzenli ve uygun dozda, uygun teknikle kullanıp kullanmadığı sorgulanmalıdır. Son doktor kontrolü, acil servise başvuru ve hastaneye yatış hikayesi hakkında bilgi edinilmelidir. Hastaneye yatış hikayesi varsa, entübasyon ve yoğun bakım ihtiyacının olup olmadığı, kaç gün hastanede kaldığı öğrenilmelidir. Başvuru sırasındaki astım atağını başlatan faktörler sorgulanmalı, atağın süresi ve başvuru öncesinde atağı iyileştirmek için uygulanan tedaviler gözden geçirilmelidir. Eğer hasta evde ölçümlerini yapıyorsa zirve akım hızı (PEF) değerlerinin nasıl seyrettiği öğrenilmelidir (48). Akut astım atağı ile başvuran bir çocuk hastada solunum sıkıntısına neden olabilecek diğer klinik tablolar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Süt çocukluğu döneminde hasta tekrarlayan hışıltı tablosu ile karşımıza gelebilir. Ayrıca bu yaş gurubunda viral bronşiolitler de özellikle bahar ve kış aylarında sık olarak nefes darlığı, öksürük ve hışıltı ataklarına neden olur. Çocuğun eşlik eden ateşi varsa bronkopnömoniler, ani başlayan ve birden ortaya çıkan morarma hikayesi varsa yabancı cisim aspirasyonları; kusma ve beslenme problemleri ön plandaysa gastroözofageal reflü düşünülmelidir. Rinosinüzit ve tüberküloz benzer klinik tablolara sebep olan enfeksiyöz nedenler arasında sayılabilir. Çocukta tekrarlayan enfeksiyon hikayesi varsa immün yetmezlikler ve bronşiektazi ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Nadir olarak karşılaşılan bronkopulmoner displazi, primer silier diskinezi de ayırıcı tanıda akılda bulunmalıdır. Ayrıca bazı konjenital anomaliler, kistik fibrozis gibi kalıtsal hastalıklarla, özellikle travmalar sonrası görülebilen pnömotoraks ve pnömomediastinum gibi klinik durumlar da ayırıcı tanıda gözden geçirilmelidir (40).

2.6. Epidemiyoloji

Akut solunum yolu hastalıkları dünyanın her yerinde çocuklarda en çok görülen hastalıklardır. Toplum taramalarında tanımlanan bütün hastalıkların %35-80 'inde sağlık kuruluşlarına gelenlerin % 20-60'ında hastaneye kabul edilenlerin % 10-50 'sinde akut solunum yolu enfeksiyonu saptanmıştır (49). Nerede yaşarsa yaşasın 5 yaşın altındaki her çocuk her yıl 4-8 ayrı akut solunum yolu enfeksiyonu geçirmektedir. Hindistan ve

Bangladeş'teki çalışmalar hafif de olsa bir yıldaki günlerin %50-60' ında solunum yolu enfeksiyonları semptomlarının var olduğunu belgelemişlerdir. En yüksek insidans 6-12 aylık bebeklerdedir. Tropikal iklimlerde, yağışlı mevsimlerde en sık rastlanır. Sıklık artışı bazı durumlarda tatil sonrası okulların açılış dönemine denk gelir. Longitudinal çalışmalarda kentsel bölgelerde yaşayan çocukların kırsal bölgelerde yaşayanlardan daha sık akut solunum yolu enfeksiyonuna yakalandığı ancak akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının (bronşiyolit, pnömoni) kırsal yörelerde daha yüksek oranda olduğu belirlenmiştir. Üst solunum yolu enfeksiyonları sıklığı açısından gelişmiş ve gelişmemiş bölgeler arasında fark saptanamazken alt solunum yolu enfeksiyonları insidansı gelişmemiş bölgelerde gelişmiş bölgelerdekine bir kaç katıdır (49).

2.7. Alt Solunum Yolu Etkenleri

Solunum yolu enfeksiyonları bütün dünyada çocuklar ve erişkinler arasında, günlük yaşamda en sıklıkla rastlanan, en çok aktif iş ve okul günü kaybına neden olan enfeksiyon hastalıklarının başında gelmektedir. Özellikle akut solunum yolu enfeksiyonları gerek dünyada gerekse ülkemizde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasında yer alır (50, 51). Akut solunum yolu enfeksiyonlarının en sık karşılaşılan etkenleri viruslardır. Alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan birçok virus (respiratory syncytial virus, metapneumovirus, bocavirus, parainfluenza virusu, influenza virusu, enteroviruslar, rhinovirus, coronavirus, adenovirus), bakteri (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Bordetella pertussis*), mantar ve parazit türü (*Aspergillus spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida spp*, *A. lumbricoides*, *S. stercoralis*, *Toxocara spp*) bulunmaktadır. Alt solunum yolu enfeksiyonlarından en çok da etkilenenler bebekler, çocuklar, yaşlılar ve immün sistemi baskılanmış kişilerdir (7, 52).

2.7.1. Respiratory syncytial virus (RSV)

İnsan respiratory syncytial virusu (RSV) *Paramyxoviridae* ailesinde yer alan *Pneumovirinae* alt ailesinde *Pneumovirus* cinsine ait bir virusdur. Tüm dünyada bebeklik ve çocukluk yaş grubunda viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli nedenidir. Özellikle iki yaşın altındaki çocuklarda bronşiyolit ve pnömoni hastalıklarında önde gelen etkenlerden biri olduğu saptanmıştır. Sağlıklı kişilerde RSV enfeksiyonu belirtisiz, kendiliğinden geçerken bağışıklık yetersizliği olanlarda ve ileri yaşta olanlarda ağır solunum yetersizliğinden ölüme kadar değişen hastalıklara neden olduğu görülmüştür

(53, 54). İnsan respiratory syncytial virusu ilk olarak 1956 yılında üst solunum yolu enfeksiyonu olan bir şempanzeden izole edilmiştir. Kısa süre sonra aynı virus, pnömonili bir çocuktan ve Baltimore’de kruplu ikinci bir çocuktan izole edilmiştir ve karakteristik sinsityal etkisi olduğu bildirilmiştir. Yapılan birçok çalışmalar sonucu RSV’nin alt solunum enfeksiyonlarında sıklıkla etken olarak saptandığı gösterilmiştir (53, 54).

2.7.1.1. RSV’nin morfolojisi ve yapısı

RSV Paramyxoviridae ailesinden olup Pneumovirus grubundan (genus) bir solunum yolu virusudur. Zarflı ve orta büyüklükte (120-300 nm) bir virustur, tek ve negatif zincirli, non-segmente bir RNA’sı vardır. RNA 10 major mRNA molekülünü kodlar. Bunlar; yapısal yüzey proteinleri olan F, G, SH (küçük hidrofobik, 1A proteini), gene yapısal matriks proteinleri olan M, M2 (22k), nükleokapsid ile birlikte olan yapısal N (nükleoprotein), P (fosfoprotein), L (polimeraz) ve yapısal olmayan NS1 ve NS2 proteinleridir (55). RSV RNA’sının influenza ve rotavirusların aksine segmentsiz oluşu diğer viruslarla reassortman yapmaması açısından önemlidir (56). Reassortman virusun genetik yapısında potansiyel değişikliklere yol açarak daha virulan veya daha dirençli (antikor veya hücresel bağışıklığa karşı direnç şeklinde olabilir) virus tiplerinin gelişmesine yol açabilir. RSV zarf yüzeyinde immunojen nitelikli 2 major antijenik yapısı vardır: Füzyon (F) ve bağlanma (attachment; G) glikoproteini. Bunlara karşı nötralizan antikor gelişebilir. G proteini, hücreye bağlanmaya yol açar; F proteinin virus ve hücre lipid membranlarının füzyonunu sağlar ve viral RNA’nın virustan hücreye akmasına yol açar. F proteini ayrıca infekte olmamış konak hücrelerinin sinsitya oluşumunu artırır. G proteini infektivite açısından daha az önemlidir. F proteini tek başına bile konak hücreyi infekte edebilir. RSV’nin A ve B olmak üzere 2 alt tipi vardır; bunlar özellikle G protein yapısındaki değişikliklerden kaynaklanır. Her 2 alt tipi de salgınlar sırasında eş zamanlı bulunabilir, aralarında çapraz korunma yoktur, zaten RSV enfeksiyonu sonrası immunité tam değildir, reinfeksiyonlar olabilir. Bazı yazarlar tip A’nın B’den daha virulan olduğunu belirtse de genel uzlaşma virulans açısından arada fark olmadığı şeklindedir (55, 57).

2.7.1.2. Klinik özellikler

Günümüzde RSV, küçük çocuklarda pnömoni ve bronşiyolit hastalıklarının önde gelen etkenlerinden biri olarak bilinmektedir. Bunun dışında alt solunum infeksiyonu, trakeobronşit, krup, asemptomatik infeksiyon oluşur. Alt solunum yolu infeksiyonundan önce üst solunum yolu infeksiyonu gelişir, önce nazal konjesyon, farenjit, yüksek ateş, öksürük bunu takiben birkaç gün sonra da alt solunum yolu infeksiyonu belirtileri başlar. Dispne, interkostal kaslarda retraksiyon gelişir, solunum sayısında artma görülür ve hırıltı duyulur. Hastalık yaklaşık 1-3 hafta kadar sürebilir. Küçük çocuklarda orta kulak iltihabı komplikasyon olarak gelişir, bazende *S.pneumoniae* infeksiyona eşlik eder, bu durumda tedavisi de güçleşir. Toplumda pnömoni ve bronşiyolit yaygın olduğu dönemde ilk olarak RSV salgını düşünülmektedir. RSV infeksiyonunun ciddiyeti yaşa, cinsiyete ve sosyoekonomik şartlara bağlıdır. Yapılan çalışmalar sonucu sosyoekonomik şartları düşük olan çocukların hastaneye yatışları sosyoekonomik düzeyi yüksek olan çocuklara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Hastalığın erkek çocuklarda kız çocuklara göre daha ağır seyrettiği ve erkek çocuklarda daha sık görüldüğü saptanmıştır (53, 54).

2.7.1.3. Epidemiyoloji ve bulaş

RSV, bebeklik döneminde alt solunum yolu infeksiyonuna en sık yol açan virustur. RSV infeksiyonu salgınları, tüm dünyada ve yılın belirli aylarında görülür. Heryıl belirli dönemde salgın oluşturmakla karakterize tek virustur. RSV infeksiyonunda bazı yıllar salgınların olması ve yaşamın ilk aylarında infeksiyonun yüksek insidansı yalnız insan viruslarına özgüdür. İngiltere ve ABD’ de salgın, Ocak ve Mart ayları arasında yer alır. Bu dönemlerde hastanelere alt solunum yolu infeksiyonu ile başvuranların sayısında artış olur. Ilıman iklimli bölgelerde olgu sayısının maksimuma ulaştığı dönem, genellikle Aralık ve Nisan ayları arasındadır. Tropikal iklimli bölgelerde Haziran ve Aralık ayları arasındaki yağışlı dönemde RSV epidemisi olur. Bu virus ile infeksiyonlar Hawaii’ de yaz aylarında da bildirilmiştir. Ülkemizde epidemiler kışın ve ilkbaharın erken döneminde en fazladır (58-61). İki gruptan virus aynı anda etken olmaktadır. İki alt grubun oranı yıldan yıla, bölgeden bölgeye farklılık göstermekle birlikte çoğu kez A alt grubu ön plandadır. Salgınlar sırasında olguların çoğu 1- 2 ay içinde görülür. Tüm yaş grupları RSV’ ye duyarlı olduğu halde RSV infeksiyonu nedeni ile hastaneye yatışlar, genellikle 2- 6 aylık bebeklerde görülür. Erkeklerde hastalık daha ağır seyirlidir. Sosyoekonomik düzeyi düşük aile çocukları ve anne babası sigara içenlerde de infeksiyon

ağır geçme eğilimindedir. Hayatın ilk yılı sonunda bebeklerin %50'si primer RSV enfeksiyonu geçirir. İkinci yaşı sonunda hemen hepsi RSV ile enfekte olmuştur. RSV'ye özgü lokal ve sistemik nötralizan antikorlara rağmen, bu virus ile reinfeksiyon sık görülür (53, 54). Bulaşma çoğunlukla enfekte damlacıklar ile olmaktadır. Respiratory syncytial virus, yüzeylerde 6 saat kadar infektivitesini korur. İnfekte eller ve cisimler göz ve burun mukozasına değince bulaşma olur. İnfekte kişi ile yakın direkt temas olmadan hava yolu ile bulaşma nadirdir. Okul ve yuvalar, RSV' nin bulaşması için ideal yerlerdir. Kağıt ve kumaş gibi gözenekli yüzeylerde genellikle kısa süreli ve bir saatten az yaşar. Çevrede RSV' nin yaşama süresi nemlilik kadar, kuruluştan da etkilenir (62).

2.7.2. İnfluenza virus

İnfluenza virusu ilk defa 1933 yılında Smith tarafından izole edilmiştir. İnfluenza B 1939 yılında Francis ve influenza C 1956'da Taylor tarafından izole edilmiştir. İnfluenzanın İtalyanca'da yıldızlardan gelen gizli güç anlamını veren "influence" kelimesinden geldiği düşünülmektedir. İnfluenza grip etkenidir. Grip akut ve bulaşıcı olan solunum yolu hastalığıdır. İnfluenza virusu küçük çocuklardan yaşlılara kadar uzanan bir yaş grubunu etkileyen ve karakteristik olarak epidemilere yol açan virustur. Seyrek olarak da pandemiler yapar. İlk epidemi 1173 yılında bildirilmiştir. 1580'de Asya, Avrupa ve Doğu Afrika'da ilk pandemi görüldüğü bildirilmiştir. Muhtemelen 40 milyona yakın kişinin ölümüne neden olan İspanyol influenzası, 1918- 1919 yıllarında görülmüştür ve dünyadaki en büyük pandemi nedenidir (7, 8).

2.7.2.1. İnfluenza virusu'nun morfolojisi ve yapısı

İnfluenza virus, *Orthomyxoviridae* ailesinde yer alan bir RNA virusudur. Morfolojik olarak 80- 120 nm çapında olan pleomorfik ve küresel yapıdadır. İnfluenza virusu negatif polariteli, segmentli, zarflı, heliks kapsitli ve yapısını kolaylıkla değiştirebilen bir virustur. Hastalıklardan sorumlu olduğu bilinen, nükleoprotein antijenlerinin değişikliğine göre A, B ve C olmak üzere 3 tipi bulunur (7,8). İnfluenza viruslarından identifiye edilen Hemagglutinin (HA) ve Nörominidaz (NA) adı verilen iki majör yüzey glikoproteini vardır. Bu glikoproteinler virusun antijenitesini ve patojenitesini belirler. Hemagglutinin (HA) ve Nörominidaz (NA) proteinleri virus tiplerini belirlemede ve tanımlamada çok önemlidir (63).

2.7.2.2. Klinik özellikler

İnfluenza virusun yapmış olduğu hastalık, asemptomatik infeksiyondan ölüme kadar değişen tablo sergileyebilmektedir. Hastalığın kuluçka süresi 1-3 gündür. İnfeksiyon toplumun tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Hastalık adolesan ve çocuklarda yüksek ateş, baş ağrısı, eklem ağrısı, yüz kızarıklığı, kuru öksürük gibi belirtilerle seyrederek. Belirtiler genellikle 2-5 günde iyileşir, öksürük 4-7 gün devam edebilir. Küçük çocuklarda genellikle farenjit, eritem, tonsilit ve kusma görülür. Ayrıca yaşlılarda, bağışıklık yetersizliği olan kişilerde ve küçük çocuklarda ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. En sık rastlanılan bakteriyel pnömoni ve çocuklarda görülen merkezi sinir sistem komplikasyonudur. İnfluenza A infeksiyonunun, influenza B'ye göre daha şiddetli ve uzun sürdüğü bilinmektedir. İnfluenza salgını sırasında ölümler olduğu bildirilmiştir (64-66).

2.7.2.3. Epidemiyoloji ve bulaş

İnfluenza hastalıkları tüm dünyada her yaştaki ve cinsiyetteki insanları etkisi altına almaktadır. İnfluenza infeksiyonu özellikle çocuklarda solunum yolu hastalıklarının başında gelir. İnfluenza virusu infekte damlacıklarla öksürme, hapşırma veya konuşma sırasında bulaşmaktadır. İnfluenza virusunun en önemli özelliği, antijenik yapısındaki oluşan değişikliklerdir. Bu değişiklikler en çok influenza A virusunda ve daha az sıklıkla da influenza B virusunda görülür. Antijenik varyasyonun en çok görüldüğü yapılar hemaglütinin ve nörominidaz glikoproteinleridir. Bazen nadir olarak yapısal proteinleri ve diğer proteinleri de değişebilir. Oluşan varyasyon küçük çapta olursa antijenik drift, köklü bir genetik değişiklik şeklinde olursa antijenik shift olarak adlandırılır (67). Amfizem, kalp yetmezliği, hemoglobinopatiler, gebelik ve bağışıklığın baskılanmış olması durumlarında şiddetli hastalık ve mortalite riski yüksektir. İnfluenza, bronşiyolit ve/veya pnömoni tablosuna neden olabilir. İnfluenza tip A, tip B'ye göre daha sık görülür ve daha ağır hastalığa neden olur. Çocukluk döneminde kış aylarındaki epidemiler sırasında okul çocuklarının dörtte üçü, okul öncesi çocukların ise yarısı infekte olur. Okullar epidemilerin toplumda yayılması için bir kaynak görevi görür. Çocuklarda krup, bronşiyolit ve pnömoni tablosuna yol açar (68).

2.7.3. Parainfluenza virus

Parainfluenza viruslarının (PIV) üst solunum yollarında hastalık oluşturduğu bilinmektedir. İlk olarak 1955 yılında kruplu (laringotrakeobronşit) yeni doğanlardan izole edilmiştir. Çocuklarda solunum yollarında infeksiyon oluşturan viruslar arasında, RSV virustan sonra en sık hastaneye yatış nedeni olarak bilinmektedir. Küçük çocuklarda PIV-1 en sık laringotrakeobronşit/krup etkeni, PIV-3 ise RSV'den sonra en sık bronşiyolit ve pnömoni etkeni olarak görülmektedir (69).

2.7.3.1. Parainfluenza virusu'nun morfolojisi ve yapısı

Parainfluenza virusu *Paramyxoviridae* ailesinden, 150- 300 nm çapında, pleomorfik, heliks kapsidli, zarflı, negatif polariteli, tek zincirli RNA virusudur. RNA genomu segmentsiz, lineer ve ortalama 15000 nükleotid içermektedir. Zarfta virusa özgül hemagglutinin-nörominidaz (HN) ve füzyon glikoproteinleri bulunmaktadır (66). Virus genomu yaklaşık sekiz-dokuz kadar protein kodlamaktadır. Bu proteinler altı tanesi yapısal, diğerleri yapısal olmayan proteinlerdir (8).

2.7.3.2. Klinik özellikler

Parainfluenza 1, 2 ve 3 virusları hafif üst solunum yolu infeksiyonundan (nezle, bronşit, hırıltı ve ateş) bronşiolit, pnömoni ve krup gibi ciddi alt solunum yolu hastalıkları yapabilmektedirler. Bu viruslar çocukluk yaş grubunun en sık rastladığı krup hastalığı nedenidir. Komplikasyon olarak en sık orta kulak iltihabı görülmektedir. Yapılan araştırmalar sonucu PIV tip 3'ün RSV ile bronşiolit ve pnömoninin esas etkeni olduğu ve hastane infeksiyonlarına da yol açtığı bildirilmiştir. Parainfluenza virusunun nadir olarak menenjit oluşturduğu da bildirilmiştir (54, 70).

2.7.3.3. Epidemiyoloji ve bulaş

Tüm dünyada yaygındır. PIV tip 1 ve PIV tip 2'nin sonbahar-kış aylarında, PIV tip 3'un ise ilkbahar aylarında salgınlara neden olduğu bilinmektedir. RSV'den sonra çocuklarda en sık alt solunum yolu infeksiyonuna neden olan virustur. Tip 3 prevalandır ve çocukların hemen hemen yarısı ilk sene içinde infeksiyon geçirmektedir. Parainfluenza virusları ile reinfeksiyon da sık görülür. Parainfluenza virusları direkt temas veya infekte damlacıkların solunum yoluyla alınması ile bulaşır. Solunum yolu silli epiteline tutunan virus burada çoğalarak infeksiyon oluşturur. Dolayısı ile ilk özgül korunma mekanizması

da lokal antikorlardır. Doğal sekresyonlardaki antikorların, serum antikorlarına oranla direnç mekanizmasında daha etkili oldukları bilinmektedir (69).

2.7.4. Adenoviruslar

Adenoviruslar (AdV), nezle ve çocuklardaki diğer solunum yolu infeksiyon etkenlerinin yoğun olarak araştırıldığı bir dönemde, ilk kez adenoid dokudan hücre kültürü hazırlanması sırasında 1953 yılında izole edilerek orijin aldığı dokuya ithafen isimlendirilmiştir (71). Aynı zaman diliminde akut solunum hastalığı ve primer atipik pnömoni olgularında hücre kültürlerine ekim sonrası adenoviruslar saptanmıştır. Günümüzde, doğada mevcut canlıları enfekte edebilen 100'ün üzerinde adenovirus serotipi bilinmekle beraber bunların 51'i insanlardan izole edilmiştir (72).

2.7.4.1. Adenovirus'un morfolojisi ve yapısı

İnsan adenovirusları, *Adenoviridae* ailesinde *Mastadenovirus* cinsinde yer alan zarfsız, çift zincirli DNA viruslarıdır. 70 ile 90 nm çapında, ikosahedral simetrik olup moleküler ağırlıkları 5,000 ila 120,000 arasında değişen 10 yapısal protein içerirler. Adenoviruslar konak hücrenin nükleusunda çoğalır ve konak türüne özgüdürler. Virus ile enfekte hücrelerin bir araya toplanması ile karakteristik tipik sitopatik etki oluştururlar. Hekzon kapsomerleri üzerinde cinse özgü antijenik determinantlar içerirler. Adenoviruslar ikosahedron şeklindedirler. Her bir virion 240 hekzon ve 12 pentondan oluşur. Çıplak viruslardır, kübik yapının her bir köşesinde bir fiber yer alır. 12 fiber vardır. Fiberin uzunluğu her bir alt cins üyesi için karakteristiktir. Kapsit içinde tek molekül halinde lineer, çift zincirli DNA bulunur (69).

2.7.4.2. Klinik özellikler

Adenoviruslar insanların hemen hemen tüm organ sistemlerinden izole edilmiş, bir çok klinik sendrom ile ilişkili bulunmuştur. Adenovirus infeksiyonları tüm yıl boyunca endemik olup her yaşta görülür. En sık okul çağı çocuklarında infeksiyona yol açar, bu infeksiyonların % 50'si asemptomatiktir. Adenoviruslar kış ve bahar aylarında lokalize solunum yolu infeksiyonu salgınlara, yazın yüzme havuzlarından kaynaklanan faringokonjunktival ateş, yılın herhangi bir ayında oftalmolojik işlemler ya da göz travmaları ile ilişkili epidemik keratokonjunktivite yol açarlar (69). Bronşit, bronşiyolit ve pnömoni gibi alt solunum yolu infeksiyonları, sıklıkla adenovirus infeksiyonlarında komplikasyon olarak görülür. Ölümcül olabilen ağır pnömoni bebek ve çocuklarda,

nadiren erişkinlerde görülür ve tip 3, 4, 7 ve 21 tarafından oluşturulur. Böbrek ve karaciğer tutulumu gibi ekstrapulmoner tutulum özellikle bebeklerde ve bağışıklık yetersizliği olanlarda görülür ve bu tür hastalarda yaygın hastalık genellikle fatal seyirlidir. Adenoviruslar hastane infeksiyonuna neden olabilirler. Hastaneye yatan çocuklardaki pnömonilerin % 10'undan adenoviruslar sorumludur (69).

2.7.4.3. Epidemiyoloji ve bulaş

Adenoviruslar bebeklerde ve okul öncesi çocuklarda gastroenterit olgularının % 5-15'inden sorumludurlar. Çocuk yuvaları, yatılı okullar, yaşlı bakım evleri, askeri eğitim kampları ve hastaneler gibi kalabalık kapalı mekanlardaki tüm infeksiyonların insidansı, daha yüksektir. Aile içi infeksiyonlar sıktır. Adenovirus infeksiyonları, immün yetmezlikli hastalarda sıktır (73). Askeri birliklerde akut solunum yolu infeksiyonu epidemileri günümüzde uygun serotipleri içeren kapsül şeklindeki aşılarda önlenmektedir. Bir diğer epidemiyolojik özellik ise virusun semptomsuz olarak aylarca dışkı ile atılmasıdır. Bulaşma solunum yolundan saçılan damlacıklar ile ya da kontamine eşyalarla olur. Virus solunum yolunu ve gözü infekte edebilir. Hastane çalışanları infekte olabilir (69).

2.7.5. Coronavirus

Coronavirus' lar (CoV), doğada hayvanlar ve insanlar arasında yaygın olarak bulunur. İnsan ve evcil hayvanlarda sıklıkla görülen solunum ve enterik hastalıklara sebep olurlar İlk olarak 1965 yılında Tyrrell ve Bynoe, 1966 yılında Hamre ve Procknow tarafından insan embriyonu silli trakea veya nazal epitelyumu ve primer insan böbrek hücre kültürlerinde üretilmiştir. Günümüzde bu ailede yaklaşık 15 tür yer almaktadır. Coronaviruslar insanlardan başka sığır, domuz, kedi, köpek, kemiriciler ve kuşlarda (bazısı özellikle civcivlerde ciddi patojen) hastalık oluşturmaktadır (74).

2.7.5.1. Coronavirus'un morfolojisi ve yapısı

Tüm coronavirus' lar büyük bir RNA genomuna sahiptir ve tüm RNA virusları içinde en büyük genoma sahip virus cinsidir (75). RNA genomu nükleokapsit fosfoproteiniyle (N) bağlantılıdır; birlikte uzun, esnek, sarmal nükleokapsiti meydana getirirler. Nükleokapsit virus partikülünden ayrıldığında, 14-16 nm çapında uzun tübüler zincir olarak görülür. En az iki coronavirus' un sarmal nükleokapsiti 65 nm çapında, sferik ya da ikosahedral olabilen internal kor yapısı ile çevrelenmiştir (75). Bu yapı membran glikoproteini (M)

tarafından oluşturulmaktadır (74). Kor dışındaki lipoprotein yapıdaki zarfın, virusun hücre içi membranlardan tomurcuklanması esnasında oluştuğu bilinmektedir (76). Lipit yapıda olduğundan eter gibi lipit çözücüler, iyonik olmayan deterjanlar, formaldehit, oksitleyici çözücüler, asit, ısı ve UV-radyasyonuna duyarlıdır. Coronavirus (CoV) zarfının yüzeyinde, bu virusa özgü uzun ve topuz (spike, petal) şekilli, glikoprotein yapıda peplomerler vardır ve bunlar iki tiptir: Spike glikoproteininden (S) oluşan uzun çıkıntıların boyu 20 nm, uç kısmının genişliği yaklaşık 10 nm' dir ve tüm CoV' larda mevcuttur (75, 77). Bu glikoprotein, uzunluğundan dolayı virionun en dıştaki parçasıdır. Hemagglütinin-esteraz glikoproteininden (HE) oluşan kısa çıkıntılar ise, sadece bazı CoV' larda bulunmaktadır. CoV zarfında bunlardan başka yapısal proteinler de bulunmaktadır (78).

2.7.5.2. Klinik özellikler

CoV' un etken olduğu soğuk algınlığının en tipik belirtisi, burun akıntısı ve kırgınlıktır (79). Yapılan çalışmalara göre CoV' lar erişkinlerde soğuk algınlığı ve farenjit gibi üst solunum yolu enfeksiyonu etkeni; bazen de küçük çocuklar, yaşlılar ve immun sistemi baskılanmış bireylerde bronşit, bronşiolit, pnömoni ve astım alevlenmesi gibi alt solunum yolu enfeksiyonu etkeni olarak bildirilmektedirler (80, 81). Solunum yolu enfeksiyonu dışı hastalıklardaki rolü, henüz iyi anlaşılamamıştır. CoV' un bazen özellikle yeni doğanlarda enterik hastalıklara sebep olduğu düşünülmektedir (82).

2.7.5.3. Epidemiyoloji ve bulaş

CoV benzeri yapılar 1980'lerin başından beri insan dışkısında saptanmaktadırlar fakat gastroenterit ile ilişkisi tam olarak ortaya konulmamıştır. 2002 öncesinde insanları infekte eden CoV OC43 ve CoV 229E isminde bilinen iki Cov vardı. 2002'den bu yana üç yeni CoV keşfedildi ve insanları infekte eden CoV sayısı toplamda beşe yükseldi. Akut solunum yetmezliği sendromu (severe acute respiratory syndrome-SARS) 2002 sonbaharında Çin'de ortaya çıktı ve SARS-CoV etken olarak tanımlandı. Pek çok CoV farklı hayvanlarda tanımlanmıştır ve çoğunda bu viruslar başka türlere geçmezler. SARS-CoV'ünün zoonotik olduğuna ve büyük ihtimalle hayvanlardan insanlara Çin'in Guangdong şehrindeki yabani hayvan pazarlarında geçtiğine inanılır. Kasım ve Aralık 2002'de ilk kez infekte olan bireylerin çoğu canlı hayvan ticareti ile ilgilenmişlerdir (83). Erken yaşlarda CoV enfeksiyonunun yüksek oranı ve salgınlar esnasındaki enfeksiyon modeli, CoV' ların insan popülasyonunda iyi yayıldığını göstermektedir. Çocukların

çoğu okul yaşına varmadan önce infekte olmakta ve kış infeksiyonlarına defalarca yakalanmaktadır. Böylece aile içi yayılma da kolaylıkla meydana gelmektedir. Serolojik çalışmalar da CoV-229E ve CoV-OC43 antikollarının, çoğunlukla erken çocuklukta meydana gelip hayat boyunca tekrar ederek, yaşla doğru orantılı olarak arttığını göstermektedir. Doğal infeksiyon muhtemelen diğer solunum viruslarına benzer şekilde, yani infekte kişinin infeksiyöz sekresyonlarının inokülasyonu ya da infeksiyöz damlacıkların inhalasyonu yoluyla edinilmektedir (75).

2.7.6. Enterovirus

Picornaviridae ailesinin üyeleri, RNA içeren virüslerin en küçükleri arasında yer alır. İnsan ve bitki patojenlerini içeren geniş ve önemli ailelerden biridir. *Picornaviridae* ailesinde enterovirüs, hepatovirüs, rhinovirüsler, aphovirüs ve cardiovirüs yer almaktadır (76).

2.7.6.1. Enterovirus'ların morfolojisi ve yapısı

Picornavirüslerin diğer üyeleri gibi enterovirüsler (EV), küçük, zarfsız, tek sarmallı pozitif polariteli RNA'ya sahiptir. Asit, eter, kloroform ve noniyonik deterjanlara karşı duyarsızdırlar. Formaldehit, 56°C üstündeki ısılarda, UV ışığında ve klorlama ile inaktive olurlar (84). Enterovirüslerin RNA genomu yaklaşık 7.4 kb uzunluğundadır. Bu genomun 5' ucunda bulunan ORF (open reading frame) üç bölgeye ayrılır (P1- P3). P1 viral kapsidi de içeren dört yapısal protein (VP1-VP4); P2 ve P3 ise yedi yapısal olmayan proteini kodlamaktadır (84, 85). Genomun 3' ucuna yapışık olarak bulunan poly A proteini RNA'nın infektivitesini arttırırken 5' ucunda bulunan VPg viral RNA sentezini başlatır. Bu bölgeler reverse transkriptaz-PCR 'da primer ve prob dizaynı için kullanılabilir (84).

2.7.6.2. Klinik özellikler

Enterovirüsler; insan viral patojenlerinin en önemlileri ve en yaygınları arasındadır. NPEV'ler her yıl Amerika birleşik Devletleri'nde 30-50 milyon kişiyi infekte etmektedir. Bu infeksiyonlar nedeni ile iş gücü kaybı ve okul devamsızlıkları olmaktadır. Enterovirüs infeksiyonları yaz ve bahar aylarında sık görülür ve en çok çocukları etkiler. Enterovirüsler diğer patojenleri taklit edebileceği için sadece klinik olarak tanı konulması güçtür. Enterovirüslerin neden olduğu hiçbir hastalık herhangi bir EV serotipine özgül

olmadığı gibi hiçbir serotipte tek bir hastalığa spesifik değildir. Bu nedenle genellikle bir hastalığa enterovirüsün neden olduğunu belirlemek yeterlidir (84).

2.7.6.3. Epidemiyoloji ve bulaş

Enterovirüsler dünyanın her yerinde yaygın olarak bulunur, oldukça bulaşıcıdır ve sıklıkla asemptomatik infeksiyon yapar. Fekal-oral ve solunum yoluyla bulaşır. Enterovirüs taşıyıcılığı genellikle birkaç hafta ile sınırlıdır. Enterovirüslerin bilinen doğal kaynağı insandır, fakat poliovirüsler maymunlarda, coxsackievirüsler özellikle yeni doğmuş farelerde yüksek patojenite gösterir. Echovirüsler ise nadiren deney hayvanlarında hastalık oluşturur. Enterovirüs infeksiyonları, ılıman iklim kuşağında yaz ve sonbahar döneminde, tropik ve subtropik bölgelerde ise yıl boyu görülür. Çocuklar enterovirüs infeksiyonları için hedef kitledir. İnfeksiyon direkt veya indirekt olarak fekal-oral ve solunum yoluyla bulaştığı için, hijyenin bozuk olduğu ve kalabalık yaşam koşullarında daha yaygındır. Özellikle 5 yaş altı çocuklarda insidans daha yüksektir. Ekonomik seviyesi yüksek toplumlarda infeksiyon daha ileri yaşlarda görülmekte ve ciddi seyretmektedir. Virüsün çevre şartlarına dayanıklı olması, kişilerin dört aya kadar virüsü dışkıları ile çıkartabilmeleri ve mekanik olarak eklem bacaklılarla taşınabilmesi, infeksiyonun yayılmasının nedenleri arasındadır. Enterovirüs hastalıklarının inkübasyon periyodu genellikle 1-2 hafta olmakla birlikte bu süre kliniğe bağlı olarak 2-35 gün arasında değişebilir (86, 87).

2.7.7. Rhinovirus

Soğuk algınlığı ve üst solunum yolu infeksiyonlarının önemli etkenlerinden biridir. Rhinovirüs adı virüsün replikasyon yeri olan burun kelimesinden kaynaklanmaktadır. Nezle etkenidirler (88).

2.7.7.1. Rhinovirus'un morfolojisi ve yapısı

Rhinovirus'lar Picornoviridae ailesinde yer alırlar. 20-27 nm büyüklükte, ikosahedral simettrili, zarfsız virüslerdir. Nükleokapsitte VP1, VP2, VP3, VP4 olarak gösterilen dört protein içerirler. VP1, VP2, VP3 genetik maddeyi örten protein tabakada, VP4 ise içte yer alır. Nükleik asit tek zincirli, pozitif polariteli, 7200 nükleotid uzunluğunda RNA' dır. Yapılan dizi analizi sonucunda rhinovirüs genomunun poliovirus genomu ile %45 -62 homoloji gösterdiği saptanmıştır. Bugün bilinen 113 serotipi bulunmaktadır. Rhinovirüslerin %80-90' ı ortak reseptör kullanmaktadır (88).

2.7.7.2. Klinik özellikler

Rhinovirus infeksiyonlarının semptomları, kısmen inflamasyonun kimyasal mediatörleri tarafından oluşturulur. Bol sulu akıntı, nazal konjesyon, hapşırık, baş ağrısı, hafif boğaz ağrısı, öksürük, hafif ateş ile karakteristik olan semptomlar yaklaşık 7 gün devam eder. Rhinovirus'ların 100'ün üzerinde serogrubu olduğundan immünite gelişmesi zordur, oluşan tipe özgül immünite de yaklaşık bir yıl içinde kaybolur (69). Enfeksiyona karşı sentezlenen interferon enfeksiyonun gelişmesini sınırlandırır. Ancak enfeksiyon sırasında salgılanan sitokinlerin ICAM-1 ekspresyonunu artırarak virusun yayılımını kolaylaştırdığı, hücrel immüitenin enfeksiyonun kontrolünde rolünün olmadığı bildirilmektedir. Rhinovirus'lar dayanıklı viruslardır. Cansız objelerde saatlerce canlılıklarını sürdürebilirler. Virus lipid içermediği için eter, kloroform gibi lipid çözücülerden etkilenmez. İlkbahar sonu ve sonbahar başlangıcında olgu sayısında artış görülür. Enfeksiyonlar bebekler ve çocuklarda sıktır. Klinik bulgular diğer üst solunum yolu patojenlerinde olduğu gibidir. Bebek ve küçük çocuklarda solunum sıkıntısı yaşanabilir. Astım hastalarında alt solunum yolu disfonksiyonuna neden olabilmektedir (69).

2.7.7.3. Epidemiyoloji ve bulaş

Rhinovirüs infeksiyonları, insandan insana, virüsle kontamine solunum sekresyonları ile bulaşır. Asemptomatik kişiler de virüsü bulaştırabilirler. Virüsün %40-90 oranında elde, %6-15 oranında kapı kolu, bardak, oyuncak gibi ev eşyalarında bulunduğu gösterilmiştir. Genellikle Eylül-Mayıs aylarındaki soğuk mevsim olarak kabul edilen aylar boyunca, sonbahar başında ve bahar aylarının sonunda rhinovirüs infeksiyonları sık olarak görülmektedir. Rhinovirüs'ler yaz aylarında da görülen soğuk algınlıklarından sorumlu tutulurlar. Rhinovirüs'lerin bahar-yaz-sonbahar mevsimlerindeki hakimiyeti, bu virüslerin kış aylarında enfeksiyon yapmadıkları anlamına gelmemekte, yıl boyunca değişen oranlarda enfeksiyona neden olmaktadır. Parainfluenza virüs tip 1, tip 3 ve RSV gibi solunum yolu virüslerinden farklı olarak, bireysel rhinovirüs tipleri popülasyon içinde yıldan yıla nadiren tekrarlar. Rhinovirüs infeksiyonları akut solunum yolu infeksiyonları içinde en sık en yaygın olanıdır. Çocukluk çağından başlayarak yaşam süresinin her bölümünde görülür (89).

2.7.8. Bocavirus

Yakın zamanlara kadar insanlarda hastalık etkeni olarak gösterilebilen tek Parvovirus üyesi, çocuklarda 5. hastalık etkeni olarak bilinen Parvovirus B19'du. Günümüzde üzerinde çalışmaların devam etmesine rağmen yapılan genomik analizler sonucunda bu cinse benzer özellikler gösteren ve Bocavirus olarak isimlendirilen yeni bir virus daha saptandı (90). Bocavirus cinsinde daha önceleri Bovine Parvovirus ile Canine minute virus adı verilen ve hayvanlarda hastalık etkeni olduğu bilinen iki virus yer almaktaydı. Ancak 2005 yılı ortalarında İsveç'li araştırmacılar, özellikle akut solunum yolu enfeksiyonu semptomları gösteren bir grup çocuktan alınan solunum yolu örneklerinde yeni bir virusun varlığını gösterdiler. Yapılan ileri genomik araştırmalar sonucunda solunum yolu örneklerinden soyutlanan bu virus, yukarıda adı geçen iki viruse çok yakın benzerlikler göstermesi nedeniyle bu viruslerin bulunduğu Bocavirus cinsine alınarak Bocavirus (BoV) olarak isimlendirildi (91).

2.7.8.1. Bocavirus'un morfolojisi ve yapısı

DNA virusleri içerisinde yer alan Parvoviridae ailesine bağlı Parvovirinae alt ailesinde omurgalı hayvanlarda ve insanlarda hastalık yapan 5 ayrı virus cinsi bulunmaktadır. amovirus, bocavirus, dependovirus, erythrovirus ve parvovirus olarak adlandırılan bu cinslerde yer alan virusler, 18-26 nm çapında, 4-6 kb uzunluğunda lineer tek sarmallı DNA genomu içeren, ikozahedral kapsidli ve zarfsız viruslerdir (91). Bu cinsler içerisinde yakın zamanlara kadar insanlarda hastalık yaptığı bilinen tek virus, Parvovirus cinsinde yer alan Parvovirus B19 olmasına rağmen günümüzde BoV'un yine çocuk grubunda alt solunum yolları enfeksiyonu etkeni olarak saptanması nedeniyle Bocavirus cinsi de insanda hastalık yapan ikinci cins olarak yer almıştır (90).

2.7.9. Metapneumovirus

İnsan metapnömovirüsü (MPV), Paramiksoviridae ailesinden bir RNA virüsüdür ve RSV ile ilişkili Pneumovirinae ailesinin alt grubunun bir parçasıdır. 2001 yılında bulunmuştur (92). Paramiksoviridae 2 alt gruba bölünür, Pneumovirinae ve Paramiksovirinae. Pneumovirinae 2 alt gruba ayrılır, Pneumovirus ve Metapneumovirus. Kuşlara ait pnömoviruslar (avian pneumovirus:APV) yüksek dercede MPV ile ilişkilidir. APV ve MPV taksonomistler tarafından Metapnömovirus cinsine ayrılmıştır çünkü yapısal olmayan protein NS1 ve NS2 gen kodunun eksikliği veya RNA genomundaki farklı gen

diziminden dolayı Pnömovirus cinsinin üyelerinden ayırt edilebilirler (A'dan D'ye). MPV; subgrup C APV homolog diziniyle yakından ilişkilidir. MPV hindi veya tavukları enfekte etmez, tek bilineni insandır (93).

2.7.9.1. Metapneumovirus'un morfolojisi ve yapısı

MPV; zarflı, respiratuvar virüs olup tek zincirlidir ve segmentli değildir, negatif RNA genomuna sahiptir. APV ve MPV insan ve hayvan RSV virüsleriyle ilişkili olmasına rağmen nonsegmente gen diziminde farklılık gösterirler ve APV ve MPV RSV genomunun 3' ucunda lokalize olan yapısal protein olmayan NS1 ve NS2'den yoksundurlar (93).

2.7.9.2. Klinik özellikler

Virus her yerde bulunmaktadır ve hemen hemen 15 yaşına kadar tüm çocuklar bu virusla enfekte olurlar. Metapnömovirus RSV gibi asemptomatik, hafif soğuk algınlığından ciddi bronşiyolit ve pnömoniye kadar değişen infeksiyonlar yapabilmektedir. Seronegatif çocuklar, ileri yaşta olanlar ve bağışıklık yetersizliği olan kişiler risk altındadırlar. Çocuklarda soğuk algınlığının %15'inden metapnömovirusun sorumlu olduğu düşünülmektedir, özellikle orta kulak iltihabı en önemli komplikasyonudur. Hastalık belirtileri genelde öksürük, burun akıntısı, yüksek ateş ve boğaz ağrısıdır. Metapnömovirus infeksiyonlu hastaların yaklaşık % 10'u hırıltı, nefes darlığı, pnömoni, bronşit veya bronşiyolit gibi hastalıklara yakalanabiliyorlar (94).

2.7.9.3. Epidemiyoloji ve bulaş

MPV salgınları, kışın geç dönemi ve ilkbaharın erken dönemi boyunca klimalarla yıllık epidemilerde ortaya çıkar ve genellikle yıllık RSV epidemilerinin bir kısmı ve tamamıyla çakışır. Uzun dönem çalışmalar tüm yıl boyunca sporadik infeksiyonların ortaya çıktığını göstermektedir (95). Olağan viral yayılım henüz tanımlanamamıştır ancak infantlarda primer infeksiyonu takiben haftalar içinde gelişebilir. İnkübasyon periyodunun 3-5 gün olduğu düşünülmektedir. İnfeksiyonun tek kaynağı insandır. Geçiş şekilleri çalışmaları henüz yayınlanmamıştır, fakat geçiş geniş partiküllü aerosoller içeren kontamine sekresyonlar veya kontamine yüzeylerle direk veya yakın temasla ortaya çıkar. Nozokomiyal infeksiyonlar bildirilmiştir ve mükemmel bir el yıkama ile temas izolasyonu sağlık koruma önlemleri için uygundur (93).

2.8. Tanı

Alt solunum yolu infeksiyonlarının morbidite ve mortalitesi yüksektir; ancak bu infeksiyonlarda, geleneksel kültür yöntemleri veya serolojik yöntemlerle kesin bir mikrobiyolojik tanı koymak pek mümkün olmamaktadır. Ek olarak, bazı mikroorganizmaların kültürü güç olabilir ve uzun süreler gerektirebilir. Moleküler yöntemler, tanıya ulaşma şansını artırırken, patojenin saptanması için gereken zamanı da azaltırlar. Bu teknikler ayrıca, ilâç duyarlılığının saptanması ve bulaş yollarının ve salgınların incelenmesi konusunda da yardımcı olur. Son yıllarda kullanımda olan en yeni yöntemlerde, polimeraz zincir reaksiyonunun çeşitli varyasyonları kullanılmaktadır (96). Viral etkenlerin tanısı için laboratuara gönderilen örneğin seçimi, doğru sonuçlar veren testin sonucu kadar önemlidir (97, 98). Solunum yolu infeksiyonu şüpheli olguların laboratuvar tanısı için solunum yolu örnekleri alınmalıdır. En uygun örnekler, nazofarengeal veya nazal aspirat olup bu örneklerin alınamadığı durumlarda nazofarengeal sürüntü veya nazal sürüntü ile birlikte orofarengeal sürüntü örnekleri de alınabilir. Sürüntü örnekleri, ticari olarak temin edilebilen fırçamsı uçlu (dakron veya polyester) eküvyonlarla veya alüminyum ya da plastik tüpler içinde hazırlanan sentetik uçlu eküvyonlarla alınması önerilmektedir. Alınan örnekler en kısa sürede kuru buz veya buz paketleri içinde laboratuvara ulaştırılmalı; eğer bu mümkün değilse 72 saatten daha kısa süreler için buzdolabında (4°C’de) saklanmalıdır (99). Hasta örneklerinin alınma zamanı tanının başarısı için büyük önem taşır. Örnekler mümkün olduğunca akut infeksiyonun erken dönemlerinde (infeksiyonun ilk dört günü içinde) alınmalıdır. Daha geç dönemlerde alınan solunum yolu örneklerinde virüsün saptanma olasılığı çok düşüktür, ancak 7-10. günden sonra alınan serum örneklerinde özgül antikor varlığı gösterilebilir (100).

2.8.1. Virus izolasyonu

Klinik örnek olarak sıklıkla nasal sekresyonlar kullanılmaktadır. İzolasyon için ya da antijen saptama için nazofaringeal aspirat (NPA) ya da yıkama örnekleri sürüntü örneklerinden daha iyi duyarlılığa sahiptir (10, 101). Bu örnekler klinik belirtiler başladıktan sonra 3-4 gün içinde toplanmalıdır (101). NPA alımı invazivdir, ağrılıdır, özel ekipman gerektirir, nasal sürüntü (NS) ise daha az ağrılıdır fakat duyarlılığı düşüktür. Yapılan bir çalışmada NPA’da RSV pozitif bulunan olguların üçte birinde NS ile RSV saptanamamış, buna bağlı olarak NPA örneklerinin virus izolasyonunda daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir (102).

2.8.2. Hücre kültürü

Kültür bebeklerde yüksek duyarlılıkta ve özgüldür. Uygulamadaki problemlerden dolayı kullanımı sınırlıdır. Örneklerin transportu sırasında aktif virusun %50'sinin kaybolduğu tahmin edilmektedir (103, 104). Ayrıca semptomların başlangıcından sonra en fazla 3-4 günde virusa özgül salgısal IgA ile oluşan antijen antikor kompleksi sürüntü örneklerinde standart hücre kültürü yöntemi ile virusun izole edilmesini engellemektedir (105). Hücre kültürü yöntemleri genellikle yavaştır (103). Uygun hücre kültüründe tipik sitopatik etki 3-7 günde gözlenir, fakat bu süre daha fazla uzayabilmektedir (102).

2.8.3. Shell vial yöntemi

Standart tüp kültürü sonuçlarının elde edilmesi uzun sürdüğü için birçok viroloji laboratuvarında solunum yolu etkenlerinin izolasyonunda 1985 yılından beri shell vial (santrifüjle kültür) yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemde içinde özel bir lam içeren düz tabanlı tüpler kullanılır. Lamlar üzerinde üretilmiş hücre kültürlerine ekilen örnekler düşük hızda santrifüj edilir ve 37°C'de inkübasyona bırakılır. 24-48 saat inkübasyon sonrası lamlar çıkarılarak infekte hücrelerdeki viral antijenler özgül monoklonal antikorlarla immünofloresan ya da immünoperoksidaz yöntemiyle boyanır. Bu şekilde virusların sitopatik etki oluşturmalarını beklemeksizin hücre içinde oluşan viral proteinler saptanabilir (88,54).

2.8.4. Antijen saptama

Bebeklerin solunum sekresyonlarında antijen saptanmasında en çok kullanılan yöntemler IFA veya EIA'dır. Çeşitli ticari kitleri mevcuttur (103). Nazal örneklerde antijenin saptanması yaşlılarda ve immün yetmezlikli kişilerde duyarlılığı düşük bir yöntemdir (106). IFA'nın direkt (DFA) ve indirekt (indirekt IFA) olmak üzere iki farklı uygulama şekli vardır. DFA yönteminde epitel hücreleri floresan isaretleli RSV'ye özgü monoklonal antikorlarla muamele edilir ve mikroskopta incelenir. EIA'de virusa özgü enzimle işaretleli antikorlarla yakalanan antijen saptanır (54).

2.8.5. Serolojik Yöntemler

Serolojik çalışmalar daha çok epidemiyolojik araştırmalarda kullanılmaktadır. Teşhis amacıyla kullanılmamaktadır. Yeterli düzeyde antikor yanıtı normal olarak meydana

gelmemektedir (107). Bebeklerde alternatif testlerin duyarlılıklarından dolayı kullanımı yaygın değildir (103).

2.8.6. Moleküler yöntemler

Moleküler tanı yöntemleri, infeksiyonları hızla ve etkin bir biçimde tanımlama, gereksiz antibiyotik kullanımına bağlı iyatrojenik komplikasyonlardan kaçınma, doğru antibiyotiğin hızla seçimini sağlayarak sonuçların iyileşmesi ve yeni infeksiyonları ve salgınları hızla tanımlama olanağı sağlar; buna karşılık bu yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğü konusunda halen sorunlar vardır ve klinikte yaygın kullanımı söz konusu değildir (96). Günümüzde kullanılan moleküler yöntemler, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) teknolojisine dayanmaktadır (108). Bu nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT'ler), klinik örneklerdeki mikrobiyal nükleik asitlerin doğrudan saptanmasını sağlarlar. PZR'nin temel basamakları, kültürde üretilmiş veya bir hasta örneğinde bulunan bir patojenden DNA'nın elde edilmesi ve hedeflenen bir genin amplifikasyonu şeklinde özetlenebilir. Hedeflenen DNA'nın belirli bölgeleri ile hibridize olacak öncüller tasarlayabilmek için, en azından kısmi bir DNA dizini biliniyor olmalıdır. Bu DNA'yı, birden çok kez tekrarlanan uzatma ve denatürasyon işlemleri aracılığıyla kopyalamak için enzimler kullanılır. Bunun sonucunda istenen DNA dizini, üssel bir biçimde amplifiye edilmiş olur. PZR ile elde edilen ürünler daha sonra, jel elektroforezi ve DNA dizinleme yöntemleri ile incelenir (109).

2.9. Tedavi

Toplum kökenli alt solunum yolu infeksiyonlarının tedavisi genellikle ampiriktir. Olguların önemli bir kısmının ayaktan tedavi edilmesi ve birinci basamakta balgam mikroskopisi ve kültürünün birçok yerde olanaklı olmaması ampirik tedaviyi zorunlu kılmaktadır. Bu durum birçok ülkede ulusal rehberlerin hazırlanmasına yol açmaktadır. Ülkemizde de Toraks Derneği'nin öncülüğünde benzer rehber çalışmaları yürütülmüş olup bugünlerde daha önce hazırlanan rehberlerin yenileme çalışmaları yapılmaktadır. Hastaneye yatırılacak olguların ayrılması tedavinin önemli basamaklarındandır (110, 111).

Akut bronşiyolitinin tedavisi destekleyici olup, hastanın hidrasyonunun ve oksijenizasyonunun düzenlenmesi ve komplikasyonlar açısından yakından izlenmesini içerir (112). Hastalığın ağırlığının belirlenmesinde ve izleminde oksijen satürasyonunun izlenmesi gerekmektedir. Oksijen satürasyonunun %93'ün üzerinde tutulması

önerilmektedir, böylece doku hipoksisi, kalp yetmezliği ve solunum sıkıntısının artması önlenmiş olur. Bu amaçla nemlendirilmiş oksijen nazal kanülle (maksimum akım hızı 2 L/dakika) ya da maske ile (minimum akım hızı 4 L/dakika) verilebilir. Beslenmesi de iyi olan bir bebekte oksijen saturasyonunun oda havasında %93 ve üzerinde seyretmesi hastanın taburcu olması için yeterlidir (113). Bebekler tolere edebildiği sürece beslenmeye devam edilir. Özellikle anne sütünün devamı çok önemlidir, ancak orta ve ağır bronşiyolitli hastalarda beslenmeyle solunum sıkıntısının artması ve aspirasyon riski nedeniyle intravenöz (IV) sıvı tercih edilmelidir. Beta-2 selektif adrenerjikler ve antikolinerjik ilaçlar gibi bronkodilatörler bronşiyolit tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Etkinlikleri konusunda tartışmalar olmakla birlikte genel olarak bronkodilatörlerin bronşiyolitli çocuklarda komplikasyonların ve hastanede kalış süresinin azalmasına neden olduğu sonucuna varmıştır. Beta 2 adrenerjikler semptom skorunda sınırlı ve kısa süreli bir düzelme sağlamaktadırlar. Bu amaçla salbutamol 0.15 mg/kg/doz olarak 3 cc serum fizyolojik içerisinde nebulizer cihazla verilebilir. Eğer hasta salbutamolden yarar görürse 4-6 saatte bir aynı dozda verilebilir. Epinefrinin diğer bronkodilatörlerden daha yararlı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (112, 114). Antikolinerjiklerin ise bronşiyolit tedavisinde etkinliği gösterilememiştir. Bununla birlikte ipratropium bromür yoğun bakım tedavisi gerektiren hastalarda nebulize olarak 6 saatte bir 250 mcg dozunda denenebilir (115). Steroidlerin gerek inhale gerekse de sistemik formlarının bronşiyolit tedavisindeki yeri oldukça tartışmalıdır (112). Daha önce reaktif hava yolu hastalığı olduğu bilinen ve diğer tedavilere karşın yanıt alınamayan olgularda, ya da hastalığın şiddetinin orta ya da ağır olduğu durumlarda, prednizolon 1-2 mg/kg dozunda 2-3 gün boyunca denenmelidir (115). RSV enfeksiyonlu hastalarda ağır septisemi ve pnömoni gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonlara rastlanmaz. Bundan ötürü bronşiyolit tedavisinde antibiyotiklerin yeri yoktur. Bununla birlikte eğer bakteriyel enfeksiyon şüphesi doğuracak yüksek ateş, lobar infiltrasyon, belirgin lökositoz gibi bir durum varsa tedaviye antibiyotik eklenebilir. Soğuk buhar tedavisi bronşiyolitte yararlı değildir; ayrıca nozokomiyal pnömoni riskini de artırabilir. Pnömoni’de hafif solunumsal belirti ve bulguları olan çocuklar ayaktan evde tedavi edilebilir. Ancak hipoksemisi olan bütün çocuklar mortalite riski nedeniyle hastanede tedavi edilmelidir. Üç aylıktan küçük pnömonili bütün çocuklar hastaneye yatırılmalıdır (116, 117) Çocuklarda pnömoni tedavisinde genel önlemler, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması ve varsa hipoksemiye karşı oksijen tedavisidir. Oda havasında nabız oksimetresinde oksijen saturasyonu %92’nin altına düşen bütün hastalara nazal kanül ya da maske ile oksijen verilmelidir.

Belirtileri düzelmeyen veya tanıdan 48 saat sonra ateşi düşmeyen hastalarda, yetersiz veya uygun olmayan antibiyotik tedavisi, ampiyem ve abse gibi bir komplikasyon gelişimi ya da altta yatan ek hastalık düşünülerek hasta yeniden değerlendirilmelidir (117). Antiviral tedavide Ribavirin 1980’lerde keşfedilen bir guanozin analogu olup, geniş spektrumlu antiviral etkiye sahiptir. Nebülize olarak kullanılmaktadır. DKH olan veya yardımcı solunum yöntemine ihtiyacı olan ciddi bronşiyolitli hastalarda erken dönemde kullanımı önerilmektedir (118). Viral replikasyonun erken döneminde etkin olduğu için hastalığın başlangıcında verilmesinin ventilatörde ve hastanede kalış süresini kısalttığı, klinik skorda düzelme sağladığı öne sürülmüştür (119). Ancak son çalışmalar ve meta-analizler sonucunda akut bronşiyolitli çocuklarda Ribavirin tedavisinin bir faydasının olmadığı gösterilmiştir (119-121).

2.10. Korunma

Evde ve hastanede sigara içilmesinin engellenmesi, sık el yıkanması ve maske kullanılması (sekresyonlar yoluyla hastalığın diğer çocuklara yayılmasını önlemek için) aile bireylerine ve hastane personeline anlatılmalıdır. Yüksek riskli bebekler RSV intravenöz immünoglobulin ya da RSV monoklonal antikor (Palimizumab) ile korunur. Profilaksi RSV sezonu başlangıcından sonuna kadar sürdürülür (başlangıcı ekim-aralık, sonu mart-mayıs; bölgesel farklılıklar gösterir). Palivizumab kas içi yoldan uygulanan monoklonal antikor preparatıdır. Yüksek riskli bebeklerde RSV nedeniyle hastaneye yatış oranını %55 azaltmıştır. Palivizumabın tercih edilmesinin nedeni, kolay uygulanması aşılarla etkileşimi olmaması ve RSV immünoglobulinin (IVIG) yol açabileceği yan etkilere yol açmamasıdır. RSV-IVIG diğer respiratuar virüslere karşı korunma sağlaması ve bağışık yetmezliği olan hastalarda da kullanılması nedeniyle bu tür yüksek riskli hastalarda tercih edilir (113).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmanın yapılabilmesi için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 9/2010-67 sayı ve 30.09.2010 tarihli kararı ile etik kurul onayı alındı.

3.1. Örnek Seçimi

Ekim-2010/Mayıs-2011 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Servisinde yatan ya da Pediyatrik Allerji Polikliniği'nde ayaktan izlenen, tekrarlayan akciğer infeksiyonu ve astım tanısı ile takip edilen ve o anda akut alt solunum yolu infeksiyonu bulguları ya da hışıltısı olan 0-14 yaş aralığındaki 90 çocuk, kontrol grubu olarak da astım tanısı ile izlenen ancak hastaneye başvurduğunda semptomu olmayan, kontrol amacı ile gelen ve son onbeş gün içinde üst solunum yolu infeksiyonu geçirmemiş olan 60 çocuk çalışma kapsamına alındı. Hasta grubundaki çocukların 33'ü (%36.7) kız, 57'si (%63.3) erkek, kontrol grubundaki çocukların ise 20'si (%33.3) kız, 40'ı (%66.7) erkeklerden oluştu. Çalışmaya alınan hasta grubundaki çocukların ortalama yaşları 63.10 ± 52.378 ay, kontrol grubundaki çocukların ortalama yaşları ise 94.50 ± 41.478 ay idi. Hasta grubunda bulunan çocukların 65'inde (%53.7) hışıltı, 25'inde (86.7) ise akut alt solunum yolu infeksiyonu bulunmakta idi.

Hasta örnekleri semptomların başlamasından sonra ortalama 2- 4. günlerde, kontrol grubu örnekleri de kontrol için hastaneye başvurduğunda elde edildi. Çalışma kapsamına alınan kişilerin demografik verileri, semptomları, klinik bulguları ve rutin laboratuvar sonuçları, aile üyelerinin sigara öyküsü gibi bilgiler kaydedildi. Gönüllendirilmiş olur formu düzenlenerek çalışmaya alınan çocukların ailelerinden izin alındı.

3.2. Örneklerin Alınması ve Taşınması

Örnekler Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde, Pediatri Servisinde yatan ya da Pediyatrik Allerji Polikliniği'nde ayaktan takip edilen çocuklardan toplandı. Örnek alımı uzman doktor kontrolünde yapıldı. Hasta çocuklar öncelikli olarak muayene masasına yatırıldı ve baş kısmını oynatmadan tutulması sağlandı, tükürükle kontaminasyonu önlemek için dil pensi kullanıldı. İki ayrı dacron swab kullanıldı. Birinci swap ile nazal veya nazofarengeal sürüntü, diğer swap ile orofarengeal sürüntü alındı (99, 100). Her iki dacron swab virus izolasyonu yapmaya

uygun taşıma besiyeri (Vircell Transport Medium, İspanya) içerisine konularak buz üzerinde laboratuara ulaştırıldı. Örnekler taşındıktan sonra inceleninceye kadar -80° C’de saklandı.

3.3. Çalışma Yöntemi

Çalışmada, RV15 ACE Detection (Seegene Seeplex, Güney Kore) kiti, üretici firma önerisine uygun olarak kullanıldı. RNA/DNA izolasyonu Ribo_spin viral RNA/DNA izolasyon kiti (Ribo_spin vRD, Güney Kore) ile yapıldı. Daha sonra RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kiti (Fermantas Life Sciences, K1621, K1622) ile cDNA sentezi yapıldı. Çalışmada Multiplex PCR yöntemi uygulandı. Bir örnek için üç farklı PCR yapıldı. RV15 ACE Detection kiti karışım A grubunda bulunan viruslar; adenovirus, coronavirus 229E/NL63, parainfluenza virus 2, parainfluenza virus 3, parainfluenza virus 1, RV15 ACE Detection kiti karışım B grubunda bulunan viruslar; coranavirus OC43, rhinovirus A/B/C, respiratory syncytial virus A, influenza A virus, respiratory syncytial virus B, RV15 ACE Detection kiti karışım C grubunda bulunan viruslar; bocavirus 1/2/3/4, influenza B virus, metapneumovirus, parainfluenza virus 4, enterovirus idi. A, B ve C grubunda bulunan viruslar üç farklı kategoride değerlendirildi. PCR aşamasından sonra oluşan bantlar %2’lik agaroz jel elektroforezinde görüntülenerek sonuçlar kaydedildi.

3.3.1. Ribo_spin viral RNA/DNA izolasyon kiti ile izolasyon aşaması

Çalışma için Ribo spin viral RNA/DNA izolasyon kiti kullanıldı. Kitin prosedürüne uygun olarak izolasyon işlemi gerçekleştirildi.

1. Çalışma için 1,5ml’lik mikrosantrifüj tüpleri numaralandırılarak hazırlandı.
2. 1,5ml’lik mikrosantrifüj tüpüne 300 µl örnek sıvısından kondu.
3. Üzerine 500 µl VL buffer eklenip vortekslendi.
4. 10 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
5. Spin kolon tüpleri hazırlandı.
6. 700 µl RB1 buffer hazırlanan örneğe kondu ve pipetaj yapılarak spin kolon tüplerine aktarıldı.
7. Hazırlanan karışımdan 750 ml spin kolon tüpüne alındı.
8. Hazırlanan örneğin kalanı ile 6. ve 7. basamaklar tekrar edildi.

9. Spin kolon tüplerinin üzerine 500 µl RBW buffer eklendi.
10. Oda sıcaklığında 10000 rpm'de 30 saniye santrifüj edildi.
11. Altta kalan sıvı atıldı.
12. Üzerine 500 µl RNW buffer eklendi.
13. Oda sıcaklığında 10000 rpm'de 30 saniye santrifüj edildi.
14. Altta kalan sıvı atıldı.
15. Tüpler boş olarak 12000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
16. Yeniden 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpleri hazırlandı ve numaralandırıldı.
17. Santrifüjden sonra spin kolon altındaki tüpler atıldı ve kolonlar yeni hazırlanan mikrosantrifüj tüplerine konuldu.
18. Spin kolon tüplerinin kapağı açılarak kolon içerisinde bulunan membranın tam ortasına gelecek şekilde 50 µl nükleaz free water konuldu.
19. Oda sıcaklığında 1 dakika inkübasyona bırakıldı.
20. Oda sıcaklığında 10000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
21. Son olarak spin kolonlar atılarak ve izolasyon işlemi tamamlandı.
22. Hazırlanan izolasyon örnekleri diğer işlemler yapılincaya kadar +4 °C'de bekletildi.

3.3.2. Revers transkriptaz (cDNA) aşaması

Revers transkriptaz (cDNA) aşaması Fermentas RevertAid First Strand cDNA sentez kiti ile yapıldı.

Hazırlık

1. 0,2 µl lik PCR tüpleri hazırlandı ve numaralandırıldı.
2. Bir örnek için 1µl Random Hexamer (0,2µg/µl),
8µl RNA (izole edilen RNA),
3µl DEPC Su konularak 12µl'lik karışım hazırlandı.
3. Hazırlanan karışım 80 °C'de 3 dakika, 2 dakika da buzun üzerinde bekletildi.

cDNA eldesi

1. Bir örnek için 4µl 5XRT buffer,
2µl 10mM dNTP,
1µl RNase inhibitör(20u/µl),
1µl Reverse transkriptaz (200u/µl) eklendi.

2. Üzerine daha önce hazırlanan 12 µl'lik karışımdan eklendi ve toplam hacim 20µl olarak elde edildi.
3. 20µl'lik karışım thermal cycler cihazına (Oly 96 Explera, İtalya) yerleştirdi ve 37 °C'de 90 dakika, 94 °C'de 2 dakika inkübe edildi.
4. Buz üzerinde 2 dakika bekletildikten sonra spin santrifüj yapıldı.
5. Oluşan tüm cDNA örnekleri çalışılncaya kadar -20 °C'ye konuldu.

3.3.3. Amplifikasyon

Amplifikasyon için bütün işlemler buz üzerinde gerçekleştirildi.

1. Amplifikasyon işlemleri için thermalcycler cihazı (Oly 96 Explera, İtalya) kullanıldı. Thermalcycler cihazı PCR tüpleri yerleştirilmeden önce 94 °C'ye kadar ısıtıldı.
2. Her örnek için A,B ve C setinden oluşan üç farklı PCR reaksiyon karışımı hazırlandı. Her reaksiyon karışımı için 0.2 ml'lik PCR tüpüne 17µl PCR reaksiyon karışımından konuldu. Üzerine 3µl daha önce hazırlanan cDNA örneklerinden konuldu (Tablo 1).

Tablo 1. A, B ve C seti için hazırlanan PCR reaksiyon karışımı

A Setindeki Reaktif	Miktar (Bir örnek için)
5X RV15 ACE PM A	4 µl
8 Mop Solution	3 µl
2X Multiplex Master Mix	10µl
cDNA	3µl
B Setindeki Reaktif	Miktar
5X RV15 ACE PM B	4 µl
8 Mop Solution	3 µl
2X Multiplex Master Mix	10µl
cDNA	3µl
C Setindeki Reaktif	Miktar
5X RV15 ACE PM C	4 µl
8 Mop Solution	3 µl
2X Multiplex Master Mix	10µl
cDNA	3µl

3. Her bir set için negatif kontrol kullanıldı.Hazırlanan PCR reaksiyon karışımından 17µl, RV15 ACE NC'den 3µl PCR tüpüne konuldu. Pozitif kontrol için 3 µl RV15 ACE PC'den ve PCR reaksiyon karışımından 17µl alınarak PCR tüpüne konuldu.

4. PCR reaksiyonu için hazırlanan örnek tüpleri ve negatif, pozitif kontrol tüpleri thermalcycler cihazına yerleştirildi. Thermalcycler cihazında şu şekilde program oluşturuldu:

Basamak	Döngü sayısı	Sıcaklık	Süre
1	1	94 °C	15 dakika
2	40	94 °C	0.5 dakika
		60 °C	1.5 dakika
		72 °C	1.5dakika
3	1	72 °C	10 dakika

5. Son olarak PCR ürünleri elde edildi.

3.3.4. Jel elektroforezinde tespit

3.3.4.1. Agaroz jelin hazırlanması

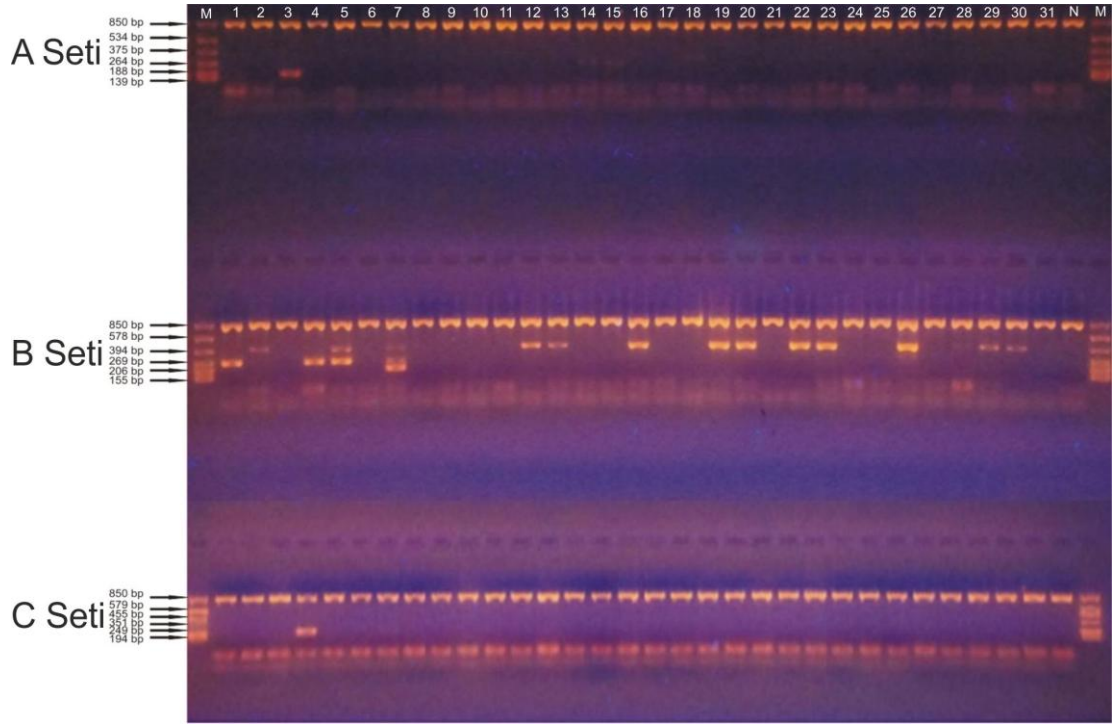
Multiplex-PCR ürünlerinin görüntülenebilmesi için %2'lik agaroz jel hazırlandı. Bir erlen içerisinde 5 gr agaroz, 250 ml TAE (Tris acetate EDTA) buffer ile karıştırıldı ve ısıtıcıya konuldu. Isıtıcıda zaman zaman çalkalanarak, agaroz tamamen eriyene kadar bekletildi. Agaroz tamamen eriyince ısıtma işlemine son verilip, üzerine 5 µl etidyum bromid eklenerek homojenize olması için iyice çalkalandı. Oda ısısında 40-50°C'ye kadar soğuması beklendikten sonra içine tarak yerleştirilmiş jel kabına baloncuk oluşmamasına dikkat edilerek döküldü. Jel formunu alıncaya kadar oda ısısında bekletildi, sonra tarak dikkatlice çıkarılıp, örneklerin yüklenmesi için elektroforez tankına nakledildi.

3.3.4.2. Elektroforez işlemi

Elektrik akımı bağlanabilen tanka hazırlanan agaroz jel yerleştirilip, üzerine 50X TAE buffer ilave edildi. 50X TAE buffer, distile su ile sulandırılarak kullanıldı. Elektroforez işlemi elektroforez cihazında (Consort E831, Belçika) gerçekleştirildi. Jeldeki kuyucuklara 5'er µl A seti için RV15 ACE A markırı, örneklerin PCR ürünleri, negatif

kontrol ve RV15 ACE A markırı'ndan konuldu. B seti için RV15 ACE B markırı örneklerin PCR ürünleri, negatif kontrol ve RV15 ACE B markırı'ndan konuldu. C seti için RV15 ACE C markırı, örneklerin PCR ürünleri, negatif kontrol ve RV15 ACE C markırı'ndan konuldu. A,B ve C setleri için hasta örnekleri aynı sırayla agaroz jele yüklendi. Çalışmamızda negatif kontrol ve pozitif kontrol kullanıldı. Elektroforez işlemi 170 voltta yaklaşık 40-45 dakika süreyle gerçekleştirildi. İşlem sonunda elektrik akımı kesilip, jel tanktan çıkarıldı. Jeldeki DNA bantlarının varlığı, ultraviyole (UV) görüntüleme sisteminde gözlemlenip fotoğraflanarak sonuçlar bilgisayara kayıt edildi. RV 15 ACE Detection kitinin A, B ve C setindeki viruslar ve agaroz jeldeki bant büyüklükleri:

RV15 ACE Detection (A seti)	Agaroz jeldeki aralık (bp)
Internal Kontrol	850 bp
Adenovirus	534 bp
Coronavirus 229E/NL63	375 bp
Parainfluenza virus 2	264 bp
Parainfluenza virus 3	188 bp
Parainfluenza virus 1	139 bp
RV15 ACE Detection (B seti)	Agaroz jeldeki aralık (bp)
Internal Kontrol	850 bp
Coronavirus OC43	578 bp
Rhinovirus A/B/C	394 bp
Respiratory syncytial virus A	269 bp
Influenza A virus	206 bp
Respiratory syncytial virus B	155 bp
RV15 ACE Detection (C seti)	Agaroz jeldeki aralık (bp)
Internal Kontrol	850 bp
Bocavirus 1/2/3/4	579 bp
Influenza B virus	455 bp
Metapneumovirus	351 bp
Parainfluenza virus 4	249 bp
Enterovirus	194 bp



M: Markır N: Negatif kontrol

Resim 1. Çalışmamızdaki jel görüntüleri

3.4. İstatiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 programı kullanıldı. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Student t testi, ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında ANOVA yöntemleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Ki-kare analizi ile test edildi. Sayısal değişkenler için tanıtıcı istatistik olarak ortalama±standart sapma kategorik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri verildi. $P \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 150 çocuğun semptomlara göre dağılımları değerlendirilğinde; hasta grubundaki çocukların 85’inde (%94.4) öksürük, 37’sinde (%41.1) ateş, 71’inde (%78.9) halsizlik, 62’sinde (%68.9) terleme, 78’inde (%86.7) hışıltı, 1’inde (%1.1) hemoptizi, 17’sinde (%18.9) kulak ağrısı, 71’inde (%78.9) burun tıkanıklığı, 22’sinde (%24.4) kilo kaybı, 21’inde (%23.3) iştah kaybı, 41’inde (%45.6) boğaz ağrısı, 83’ünde (%92.2) nefes darlığı, 59’unda (%65.6) ses kısıklığı saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Hastalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda semptomların hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

Semptomlar	Gruplar				p
		Hasta Sayı (%)	Kontrol Sayı (%)	Toplam Sayı (%)	
Öksürük	Var	85 (94.4)	7 (11.7)	92 (61.3)	(p=0.000)
	Yok	5 (3.4)	53 (96.6)	58 (38,7)	
Ateş	Var	37 (41.1)	2 (3.3)	39 (26)	(p=0.000)
	Yok	53 (58.9)	58 (96.7)	111 (74)	
Halsizlik	Var	71(78.9)	7 (11.7)	78 (52)	(p=0.000)
	Yok	19 (21.1)	53 (88.3)	72 (48)	
Terleme	Var	62 (68.9)	8 (13.3)	70 (46.7)	(p=0.000)
	Yok	28 (3.3)	52 (86.7)	80 (53.3)	
Hışıltı	Var	78 (86.7)	5 (8.3)	83 (55.3)	(p=0.000)
	Yok	12 (13.3)	55 (91.7)	67 (44.7)	
Hemoptizi	Var	1 (1.1)	0 (0)	1 (0.7)	(p=1.000)
	Yok	89 (98.9)	60 (100)	149 (99.3)	
Kulak ağrısı	Var	17 (18.9)	0 (0)	17 (11.3)	(p=0.000)
	Yok	73 (81.1)	60 (100)	133 (88.7)	
Burun tıkanıklığı	Var	71 (78.9)	9 (15)	80 (53.3)	(p=0.000)
	Yok	19 (21.1)	51 (85)	70 (46.7)	
Kilo kaybı	Var	22 (24.4)	2 (3.3)	24 (16)	(p=0.001)
	Yok	68 (75.6)	58 (96.7)	126(84)	

Tablo 2. Hastalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda semptomların hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı (devam)

Semptomlar		Hasta Sayı (%)	Kontrol Sayı (%)	Toplam Sayı (%)	p
İştah kaybı	Var	21 (23.3)	2 (3.3)	23 (15.3)	(p=0.001)
	Yok	69 (76.7)	58 (96.7)	127 (84.7)	
Boğaz ağrısı	Var	41 (45.6)	1 (1.7)	42 (28)	(p=0.000)
	Yok	49 (54.4)	59 (98.3)	108 (72)	
Nefes darlığı	Var	83 (92.2)	3 (5)	86 (57.3)	(p=0.000)
	Yok	7 (7.8)	57 (95)	64 (42.7)	
Ses kısıklığı	Var	59 (65.6)	0 (0)	59 (39.3)	(p=0.000)
	Yok	31 (34.4)	60 (100)	91 (60.7)	
Toplam		90 (100)	60 (100)	150 (100)	

Çalışmaya alınan hasta grubundaki çocukların 84'ünde (%93.3) hışıltı, 23'ünde (%25.6) krepitan raller, 29'unda (%32.2) intercostal çekilme, 35'inde (38.9) dispne bulguları saptandı. Kontrol grubundaki çocuklarda ise 1'inde (%1.7) hışıltı bulguları saptanırken krepitan raller, intercostal çekilme ve dispne bulguları saptanmadı (Tablo 3). Klinik bulgular ile gruplar arasında anlamlı farklılık görüldü (p=0.000).

Tablo 3. Klinik bulguların hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı

Klinik bulgular	Gruplar			Toplam Sayı (%)	p
		Hasta Sayı (%)	Kontrol Sayı (%)		
Hışıltı	Var	84 (93.3)	1 (1.7)	85 (56.7)	(p=0.000)
	Yok	6 (6.7)	59 (98.3)	65 (43.3)	
Krepitan raller	Var	23 (25.6)	0 (0)	23 (15.3)	(p=0.000)
	Yok	67 (74.4)	60 (100)	127 (84.7)	
İntercostal çekilmeler	Var	29 (32.2)	0 (%0)	29 (19.3)	(p=0.000)
	Yok	61 (67.8)	60 (100)	121(80.7)	
Dispne	Var	35 (38.9)	0 (%0)	35 (23.3)	(p=0.000)
	Yok	55 (61.1)	60 (100)	115 (76.7)	
Toplam		90 (100)	60 (100)	150 (100)	

Çalışmaya alınan hasta grubundaki çocukların ortalama solunum sayıları 34.10 ± 11.946 idi, oksijen saturasyonu ortalama değerleri ise 94.63 ± 3.873 idi. Kontrol grubundaki çocukların solunum sayıları ise 23.48 ± 1.979 idi, oksijen saturasyonu ortalama değerleri 96.63 ± 1.178 idi (Tablo 4). Hasta ve kontrol grubu arasında solunum sayısı ve oksijen saturasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p=0.001$).

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarına göre solunum sayısı ve oksijen saturasyonu

	Gruplar	Sayı	Ortalama $\pm$ SS*	p
Solunum Sayısı	Hasta	90	34.10 ± 11.946	(p=0.001)
	Kontrol	60	23.48 ± 1.979	
Oksijen Saturasyonu	Hasta	90	94.63 ± 3.873	(p=0.001)
	Kontrol	60	96.63 ± 1.178	

(* Standart sapma)

Çalışmaya alınan çocukların 17'sinin (%28.3) sürekli ilaç kullandığı, 1'nin (%1.7) astım dışında kronik hastalığı olduğu, 2'sinin (%3.3) grip aşısı olduğu belirlendi (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda sorgulanan diğer bilgiler

		Hasta Sayı (%)	Kontrol Sayı (%)	Toplam Sayı (%)	p
Sürekli kullanılan ilaç (Astım tedavisinde)	Var	31 (34.4)	17 (28.3)	48 (32)	(p=0.432)
	Yok	59 (65.6)	43 (71.7)	102 (68)	
Astım dışı kronik hastalık	Var	9 (10)	1 (1.7)	10 (6.7)	(p=0.051)
	Yok	81 (90)	59 (98.3)	140 (93.3)	
Grip aşısı	Var	8 (8.9)	2 (3.3)	10 (6.7)	(p=0.317)
	Yok	82 (91.1)	58 (96.7)	140 (93.3)	
Toplam		90 (100)	60 (100)	150 (100)	

Çalışmaya alınan 90 hasta çocuğun 22'sinin (%24.4) sonbahar, 58'inin (%64.4) kış, 10'unun (%11.1) ise ilkbahar aylarında hastaneye başvurduğu saptandı. 60 kontrol grubundaki çocukların 41'i (%68.3) sonbahar, 9'u (%15) kış, 10'unun (%16.7) ise ilkbahar aylarında geldiği saptandı (Tablo 6). Gruplar ile mevsimler arasında istatistiksel yönden anlamlı farklılık görüldü ($p=0.000$).

Tablo 6. Mevsimlere göre hasta ve kontrol gruplarının dağılımı

Gruplar	Mevsimler				p
	Sonbahar (Ekim-Kasım) Sayı (%)	Kış (Aralık-Ocak-Şubat) Sayı (%)	İlkbahar (Mart-Nisan) Sayı (%)	Toplam	
Hasta	22 (24.4)	58 (64.4)	10 (11.1)	90 (100)	(p=0.000)
Kontrol	41 (68.3)	9 (15)	10 (16.7)	60 (100)	
Toplam	63 (42)	67 (44.7)	20 (13.3)	150 (100)	

Çalışmaya alınan hasta grubundaki çocukların ailelerinin 16'sı (%17.8) evde sigara içiyor, 74'ü (%82.2) ise evde sigara içmiyordu. Kontrol grubundaki çocukların ailelerinde ise, 8'i (%13.3) evde sigara içiyor, 52'si (%86.7) evde sigara içmiyordu (Tablo 7). Evde sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.467$).

Tablo 7. Evde sigara içilmesine göre hasta ve kontrol gruplarının dağılımı

Evde sigara içilmesi	Gruplar			
	Hasta Sayı (%)	Kontrol Sayı (%)	Toplam Sayı (%)	p
Evet	16 (17.8)	8 (13.3)	24 (16)	(p=0.467)
Hayır	74 (82.2)	52 (86.7)	126 (84)	
Total	90 (100)	60 (100)	150 (100)	

Çalışmaya alınan hasta grubundaki çocukların 56'sında (%62.2) virus saptanırken, 34'ünde (%37.8) virus saptanmadı. Kontrol grubundaki çocukların ise 25'inde (%41.7) virus saptanırken, 35'inde (%58.3) virus saptanmadı. (Tablo 8). Gruplar arasında virus saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0.013$).

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarına göre saptanan virus dağılımı

Gruplar	Virus			P
	Pozitif Sayı (%)	Negatif Sayı (%)	Toplam Sayı (%)	
Hasta	56 (62.2)	34 (37.8)	90 (100)	(p=0.013)
Kontrol	25 (41.7)	35 (58.3)	60 (100)	
Toplam	81 (54)	69 (46)	150 (100)	

Çalışmaya alınan hasta grubundaki çocukların 23'ünde (%25.6) rhinovirus A/B/C, 19'unda (%21.1) influenza A virus, 7'sinde (%7.8) parainfluenzavirus tip1, 5'inde (%5.6) parainfluenzavirus tip4, 4'ünde (%4.4) adenovirus A/B/C/D/E, parainfluenzavirus tip3 ve coronavirus 229E/NL63, 3'ünde (%3.3) coronavirus OC43 ve respiratory syncytial virus A, 2'sinde (%2.2) parainfluenzavirus tip2 ve influenza B virus, 1'inde (%1.1) respiratory syncytial virus B, saptandı. Hasta grubundaki örneklerde bocavirus , metapneumovirus, enterovirus saptanmadı. Çalışmaya alınan kontrol grubundaki çocukların 22'sinde (%36.7) rhinovirus A/B/C, 1'inde (%1.7) adenovirus A/B/C/D/E, coronavirus 229E/NL63, parainfluenzavirus tip1, parainfluenzavirus tip3, respiratory syncytial virus B saptandı. Kontrol grubundaki örneklerde bocavirus , metapneumovirus, parainfluenzavirus tip2, influenza A virus , influenza B virus, respiratory syncytial virus A, coronavirus OC43, parainfluenzavirus tip4 ve enterovirus saptanmadı. Hasta ve kontrol gruplarında influenza A virüs saptanması açısından anlamlı fark tespit edilirken ($p=0.000$), diğer virüslerde farklılık tespit edilmedi (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubuna göre saptanan virüsler

Virüsler	Gruplar				p
		Hasta Sayı (%)	Kontrol Sayı (%)	Toplam Sayı (%)	
Adenovirus A/B/C/D/E	Pozitif	4 (4.4)	1 (1.7)	5 (3.3)	(p=0.649)
	Negatif	86 (95.6)	59 (98.3)	145 (96,7)	
Coronavirus 229E/NL63	Pozitif	4 (4.4)	1 (1.7)	5 (3.3)	(p=0.649)
	Negatif	86 (95.6)	59 (98.3)	145 (96,7)	
Parainfluenzavirus tip1	Pozitif	7 (7.8)	1 (1.7)	8 (5.3)	(p=0.145)
	Negatif	83 (93.2)	59 (98.3)	142 (94.7)	
Parainfluenzavirus tip2	Pozitif	2 (2.2)	0 (0)	2 (1.3)	(p=0.517)
	Negatif	88 (98.8)	60 (100)	148 (98.7)	
Parainfluenzavirus tip3	Pozitif	4 (4.4)	1 (1.7)	5 (3.3)	(p=0.649)
	Negatif	86 (95.6)	59 (98.3)	145 (96,7)	
Coronavirus OC43	Pozitif	3 (3.3)	0 (0)	3 (2)	(p=0.275)
	Negatif	87 (96.7)	60 (100)	147 (98)	
Rhinovirus A/B/C	Pozitif	23 (25.6)	22 (36.7)	45 (30)	(p=0.146)
	Negatif	67 (74.4)	38 (63.3)	105 (70)	
İnfluenza A virus	Pozitif	19 (21.1)	0 (0)	19 (12.7)	(p=0.000)
	Negatif	71 (78.9)	60 (100)	131 (87.3)	
İnfluenza B virus	Pozitif	2 (2.2)	0 (0)	2 (1.3)	(p=0.517)
	Negatif	88 (97.8)	60 (100)	148 (98.7)	
Respiratory syncytial virus A	Pozitif	3 (3.3)	0 (0)	3 (2)	(p=0.275)
	Negatif	87 (96.7)	60 (100)	147 (98)	
Respiratory syncytial virus B	Pozitif	1 (1.1)	1 (1.7)	2 (1.3)	(p=1.000)
	Negatif	89 (98.9)	59 (98.3)	148 (98.7)	
Bocavirus 1/2/3/4	Pozitif	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Negatif	90 (100)	60 (100)	150 (100)	
Metapneumovirus	Pozitif	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
	Negatif	90 (100)	60 (100)	150 (100)	
Parainfluenzavirus tip4	Pozitif	5 (5.6)	0 (0)	5 (3.3)	(p=0.158)
	Negatif	85 (94.4)	60 (100)	145 (96.7)	
Enterovirus	Pozitif	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Negatif	90 (100)	60 (100)	150 (100)	
Toplam		90 (100)	60 (100)	150 (100)	

Çalışmaya alınan hasta grubundaki çocukların 34'ünde (%37.8) virus saptanmadı, 38'inde (%42.2) 1 virus, 15'inde (%16.7) 2 virus, 3'ünde (%3.3) 3 virus saptandı. Kontrol grubundaki çocukların 35'inde (%58.3) virus yokken, 23'ünde (%38.3) 1 etken, 2'sinde (%3.3) 2 virus saptandı (Tablo 10). Virus sayıları ile gruplar arasında anlamlı ilişki görüldü($p=0.004$).

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarına göre saptanan virus sayısı

Virus sayısı	Gruplar			
	Hasta Sayı (%)	Kontrol Sayı (%)	Toplam Sayı (%)	p
Virus saptanmayan	34 (37.8)	35 (58.3)	69 (46)	(p=0.004)
1 virus saptanan	38 (42.2)	23 (38.3)	61 (40.7)	
2 virus saptanan	15 (16.7)	2 (3.3)	17 (11.3)	
3 virus saptanan	3 (3.3)	0 (0)	3 (2)	
Total	90 (100)	60 (100)	150 (100)	

Hasta ve kontrol grubunda birden fazla virus saptanan olgulardaki virüslerin dağılımı Tablo 11' de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunda birden fazla virus saptanan olgulardaki virusların dağılımı

Viruslar	Hasta Sayı	Kontrol Sayı (%)
Adenovirus A/B/C/D/E ve rhinovirus A/B/C	3	0
Influenza A virus ve rhinovirus A/B/C	3	0
Coronavirus 229E/NL63 ve rhinovirus A/B/C	2	1
Influenza A virus ve parainfluenzavirus tip4	2	0
Coronavirus OC43 ve influenza A virus	1	0
Influenza A virus ve respiratory syncytial virus A	1	0
Parainfluenzavirus tip1 ve influenza A virus	1	0
Adenovirus A/B/C/D/E ve parainfluenzavirus tip3	1	0
Parainfluenzavirus tip3 ve respiratory syncytial virus B	1	0
Parainfluenzavirus tip1 ve rhinovirus A/B/C	0	1
Coronavirus 229E/NL63, parainfluenzavirus tip1 ve parainfluenzavirus tip4	1	0
CoronavirusOC43 influenza A virus ve rhinovirus A/B/C	1	0
Parainfluenzavirus tip2, parainfluenzavirus tip3 ve influenza A virus	1	0
Toplam	18	2

Hasta ve kontrol grubunda bulunan kız çocukların 29'unda (%54.7) virus saptandı, 24'ünde (%45.3) ise virus saptanmadı. Erkek çocukların 52'sinde (%53.6) virus saptandı, 45'inde (%46.4) virus saptanmadı (Tablo 12). Cinsiyete göre virus saptanması açısından anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.896$).

Tablo 12. Cinsiyete göre virus saptanma durumu

Cinsiyet	Virus			p
	Pozitif Sayı (%)	Negatif Sayı (%)	Toplam Sayı (%)	
Kız	29 (54.7)	24 (45.3)	53 (100)	(p=0.896)
Erkek	52 (53.6)	45 (46.4)	97 (100)	
Toplam	81 (54)	69 (46)	150 (100)	

Çalışmaya alınan virus saptanan hasta ve kontrol grubundaki çocukların semptomları tablo 13'de belirtildi. Buna göre öksürük ($p=0.033$), ateş ($p=0.027$), halsizlik ($p=0.024$), terleme ($p=0.042$), hışıltı ($p=0.007$), burun tıkanıklığı ($p=0.026$), boğaz ağrısı ($p=0.008$), nefes darlığı ($p=0.012$) arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilirken diğer semptomlar açısından farklılık saptanmadı.

Tablo 13. Virus saptanan hasta ve kontrol grubundaki semptomlar

Semptomlar	Virus			Toplam Sayı (%)	p
		Pozitif Sayı (%)	Negatif Sayı (%)		
Öksürük	Var	56 (60.9)	36 (39.1)	92 (100)	(p=0.033)
	Yok	25 (43.1)	33 (56.9)	58 (100)	
Ateş	Var	27 (69.2)	12 (30.8)	39 (100)	(p=0.027)
	Yok	54 (48.6)	57 (51.4)	111 (100)	
Halsizlik	Var	49 (62.8)	29 (37.2)	78 (100)	(p=0.024)
	Yok	32 (44.4)	40 (55.6)	72 (100)	
Terleme	Var	44 (62.9)	26 (37.1)	70 (100)	(p=0.042)
	Yok	37 (46.3)	43 (53.8)	80 (100)	
Hışıltı	Var	53 (63.9)	30 (36.1)	83 (100)	(p=0.007)
	Yok	28 (41.8)	39 (58.2)	67 (100)	
Hemoptizi	Var	1(100)	0 (0.0)	1 (100)	(p=0.354)
	Yok	80 (53.7)	69 (46.3)	149 (100)	
Kulak ağrısı	Var	11 (64.7)	6 (35.3)	17 (100)	(p=0.347)
	Yok	70 (52.6)	63 (47.4)	133 (100)	
Burun tıkanıklığı	Var	50 (62.5)	30 (37.5)	80 (100)	(p=0.026)
	Yok	31 (44.3)	39 (55.7)	70 (100)	
Kilo kaybı	Var	11 (45.8)	13 (54.2)	24 (100)	(p=0.381)
	Yok	70 (55.6)	56 (44.4)	126 (100)	
İştah kaybı	Var	11 (47.8)	12 (52.2)	23 (100)	(p=0.519)
	Yok	70 (55.1)	57 (44.9)	127 (100)	
Boğaz ağrısı	Var	30 (71.4)	12 (28.6)	42 (100)	(p=0.008)
	Yok	51 (47.2)	57 (52.8)	108 (100)	
Nefes darlığı	Var	54 (62.8)	32 (37.2)	86 (100)	(p=0.012)
	Yok	27 (42.2)	37 (57.8)	64 (100)	
Ses kısıklığı	Var	34 (57.6)	25 (42.4)	59 (100)	(p=0.473)
	Yok	47 (51.6)	44 (48.4)	91 (100)	
Toplam		81 (54)	69 (46)	150 (100)	

Çalışmaya alınan virus saptanan hasta ve kontrol grubundaki çocuklardaki klinik bulgular tablo 14’de gösterildi. Buna göre hışıltı (p=0.019) ve krepitan raller (p=0.011) arasında

istatistiksel olarak farklılık tespit edilirken diğer klinik bulgular açısından farklılık saptanmadı.

Tablo 14. Virus saptanan hasta ve kontrol grubundaki klinik bulgular

Klinik bulgular	Virus				p
		Pozitif Sayı (%)	Negatif Sayı (%)	Toplam Sayı (%)	
Hışıltı	Var	53 (62.4)	32 (37.6)	85 (100)	(p=0.019)
	Yok	28 (43.1)	37 (56.9)	65 (100)	
Krepitan raller	Var	18 (78.3)	5 (21.7)	23 (100)	(p=0.011)
	Yok	63 (49.6)	64 (50.4)	127 (100)	
İntercostal çekilmeler	Var	15 (51.7)	14 (48.3)	29 (100)	(p=0.784)
	Yok	66 (54.5)	55 (45.5)	121 (100)	
Dispne	Var	18 (51.4)	17 (48.6)	35 (100)	(p=0.727)
	Yok	63 (54.8)	52 (45.2)	115 (100)	
Toplam		81 (54)	69 (46)	150 (100)	

Çalışmaya alınan virus saptanan hasta grubundaki çocuklarda solunum sayısı ve oksijen saturasyonu ortalama değerleri tablo 15’de belirtildi. Buna göre solunum sayısı (p=0.764) ve oksijen saturasyonu (p=0.888) arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

Tablo 15. Virus saptanan hasta grubundaki solunum sayısı ve oksijen saturasyonu

Virus		Sayı	Ortalama±SS*	p
Solunum Sayısı	Pozitif	56	33,80 ± 11,700	(p=0.764)
	Negatif	34	34,59 ± 12,502	
Oksijen Saturasyonu	Pozitif	56	94,68 ± 4,477	(p=0.888)
	Negatif	34	94,56 ± 2,654	

(* Standart sapma)

Sonbahar aylarında hastaneye başvuran çocukların 34’ünde (%54) virus saptanmazken, 29’unda (%46) virus saptandı. Kış mevsiminde başvuran çocukların 28’inde (%41.8) virus saptanmazken, 39’unda (%58.2) virus saptandı. İlkbahar aylarında başvuran

çocukların ise 7'sinde (%35) ise virus saptanmadı, 13'ünde (%65) virus saptandı (Tablo 16). Mevsimler ile virüs saptanma oranları açısından istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0.216)

Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunda mevsimlere göre virus saptanma oranları

Mevsimler	Virus			P
	Pozitif Sayı (%)	Negatif Sayı (%)	Toplam Sayı (%)	
Sonbahar (Ekim-Kasım)	29 (46)	34 (54)	63 (100)	(p=0.216)
Kış (Aralık-Ocak-Şubat)	39 (58.2)	28 (41.8)	67 (100)	
İlkbahar (Mart-Nisan)	13 (65)	7 (35)	20 (100)	
Toplam	81 (54)	69 (46)	150 (100)	

Sonbahar aylarında hastaneye başvuran 63 çocuğun 29'unda (%46) virus saptandı. Virus saptanan çocukların 21'inde (%33.3) rhinovirus A/B/C, 3'ünde (%4.8) Parainfluenzavirus tip1, 2'sinde (%3.2) adenovirus A/B/C/D/E, 2'sinde (%3.2) coronavirus 229E/NL63, 2'sinde (%3.2) coronavirus OC43, 1'inde (%1.6) influenza A virus, 1'inde (%1.6) parainfluenzavirus tip3, 1'inde (%1.6) parainfluenzavirus tip4 saptandı. İnfluenza B virus, respiratory syncytial virus A, respiratory syncytial virus B, parainfluenzavirus tip2 ise sonbahar aylarında hastaneye başvuran çocuklarda saptanmadı.

Kış aylarında hastaneye başvuran 67 çocuğun 39'unda (58.2) virus saptandı. Virus saptanan çocukların 18'inde (%26.9) influenza A virus, 15'inde (%22.4) rhinovirus A/B/C, 4'ünde (%6) parainfluenzavirus tip1, 4'ünde (%6) parainfluenzavirus tip4, 3'ünde (%4.5) parainfluenzavirus tip3, 3'ünde (%4.5) respiratory syncytial virus A, 2'sinde (%3) adenovirus A/B/C/D/E, 2'sinde (%3) coronavirus 229E/NL63, 2'sinde (%3) parainfluenzavirus tip2, 1'inde (%1.5) coronavirus OC43, 1'inde (%1.5) respiratory syncytial virus B, 1'inde (%1.5) influenza B virus, saptandı.

İlkbahar aylarında hastaneye başvuran 20 çocuğun 13'ünde (%65) virus saptandı. Virus saptanan çocukların 9'unda (%45) rhinovirus A/B/C, 1'inde(%5) adenovirus A/B/C/D/E, 1'inde (%5) coronavirus 229E/NL63, 1'inde (%5) parainfluenzavirus tip1, 1'inde (%5)

parainflenzavirus tip3, 1'inde (%1.5) respiratory syncytial virus B, 1'inde (%5) influenza B virus saptandı. Parainflenzavirus tip4, coronavirus OC43, influenza A virus, respiratory syncytial virus A ve parainflenzavirus tip2 ilkbahar aylarında hastaneye başvuran çocuklarda saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Alt solunum yolu infeksiyonları gelişmiş ülkelerdeki bütün ölümlerin %20-30'unu oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelere morbiditesi gelişmiş ülkelere morbiditeye yakın iken, mortalite 30 kez daha fazladır (122, 123). Solunum yolu virüslerinin neden olduğu infeksiyonlar çocukluk çağında akut hışiltının en önemli nedenidir (16, 17). Günümüzde viral patojenlerin tespit edilmesinde PCR gibi duyarlılığı daha yüksek tekniklerin geliştirilmesi hışiltı nedeniyle tedavi edilen hastalardaki viral infeksiyon prevalansının daha doğru değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır (18, 19). Moleküler tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, viral infeksiyonların laboratuvar tanısında çok önemli gelişmeler sağlamıştır. Yeni bildirilen solunum yolu virusları da bu yöntemler sayesinde saptanmıştır. Solunum yolu infeksiyonlarına yol açtığı bilinen 200'den fazla virus tipi bulunmaktadır (124). En sık karşılaşılan viruslar RSV, influenza A ve B, parainfluenza tip1, tip2, tip3, adenovirus ve rhinovirus olarak sıralanmaktadır (125). Akut solunum yolu infeksiyonlarında rutin laboratuvar testleriyle etkenlerin ancak %30-60'ı belirlenebilmektedir. Etkenin saptanamadığı durumlarda moleküler yöntemlerle yeni viruslar araştırılmakta ve bulunmaktadır. Yakın zamanda bildirilen bu viruslar arasında metapneumovirus (MPV) ve coronavirus ailesi içinde SARS, NL63 ve HKU1 virüsleri sayılabilir. MPV 2001 yılında Hollanda'dan Van den Hoek ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu bildirilenlere en son eklenen virüslerden biri de 2005 yılında Allender ve arkadaşları tarafından tanımlanan bocavirustur (90, 126). Viral etkenlere yönelik incelemeler, solunum viral hastalıklarının hem kısa ve görece hafif seyirli olmalarından, hem de pek çok rutin mikrobiyoloji laboratuvarının gerekli donanım ve deneyime sahip olmamasından dolayı genellikle yapılmamaktadır. Bu nedenle gerek ülkemizde gerekse literatürde, solunum yolu viral hastalık etkenleri hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Viral solunum yolu infeksiyonları genellikle tıbbi yardım arayışına yol açmadan kendiliğinden iyileşen hastalıklardır. Bu da vakaların çoğunda etiyolojinin aydınlatılmaması sonucunu doğurmaktadır. Toplumda solunum yolu hastalıklarına yol açan viral etkenlerin hastanelerde de infeksiyon oluşturma potansiyeli vardır ve her iki durumda da büyük bir çoğunluğundan benzer viral etkenler sorumludur (7, 8). Bütün bu veriler doğrultusunda biz de çalışmamızda akut alt solunum yolu infeksiyonu veya hışiltısı olan çocuklarda solunum yolu viruslarını araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda hasta grubunda bulunanların başvuru anındaki semptomlarında %94.4 öksürük, %92.2 nefes darlığı,

%78.9 halsizlik, %68.9 terleme, %86.7 hışıltı, %78.9 burun tıkanıklığı olduğu saptanmış ve hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel yönden anlamlı farklılık görülmüştür (p=0.000). Topçuoğlu ve ark.'nın (127) Ocak- Haziran 2007 tarihleri arasında yaptıkları benzer çalışmada başvuru öncesinde hastaların hepsinde öksürük, 43 (%55.8), ateş, 31(%40.2) burun akıntısı yakınması saptamışlardır. Çalışmamızda hasta grubundaki çocukların %93.3 hışıltı, %25.6 kreptan raller, %32.2 intercostal çekilme, %38.9'unda dispne klinik bulguları saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında klinik bulgular yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p=0.000). Çalışmaya alınan hasta grubundaki çocukların ortalama solunum sayıları 34.10 ± 11.946 idi, oksijen saturasyonu ortalama değerleri ise 94.63 ± 3.873 olarak saptandı ve hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü (p=0.001). Bu verilerin hasta ve kontrol grubunun özellikleri ile uyumlu olduğu saptandı.

Çalışmamızda hasta grubunda bulunan 90 çocuktan alınan örneklerin 56'sında (%62.2), kontrol grubundaki örneklerin ise 25'inde (%41.7) virus saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında virus saptanma oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü (p=0.013). Hasta grubundaki örneklerin 23'ünde (%25.6) rhinovirus A/B/C, 19'unda (%21.1) influenza A virus, 7'sinde (%7.8) parainfluenzavirus tip1, 5'inde (%5.6) parainfluenzavirus tip4, 4'ünde (%4.4) adenovirus A/B/C/D/E, parainfluenzavirus tip3 ve coronavirus 229E/NL63, 3'ünde (%3.3) coronavirus OC43 ve respiratory syncytial virus A, 2'sinde (%2.2) parainfluenzavirus tip2 ve influenza B virus, 1'inde (%1.1) respiratory syncytial virus B, saptanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında influenza A virüs saptanması açısından anlamlı fark tespit edilirken (p=0.000), diğer virüslerde farklılık tespit edilmedi. Hasta ve kontrol grubundaki örneklerde bocavirus, metapneumovirus, enterovirus saptanmadı. Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde solunum yolu infeksiyonlarının viral etkenlerinin sıklığını araştırmaya yönelik çeşitli çalışmalar yapılmış, farklı sonuçlar elde edilmiştir. Altındiş ve ark. (128) 0-5 yaş arası çocuklarda multipleks RT PCR kiti RV 12 ile yaptıkları çalışmada 2009-2010 kış sezonunda örneklerin %15.7'sinde RSV A, %4.6'sında RSV B, %7'sinde parainfluenzavirus tip2, %0.5'inde adenovirus A/B/C/D/E, %1'inde coronavirus 229E/NL63, %2'sinde influenza A virus ve 3 olguda mikst etken virus saptamışlardır. Ekim 2010-Mart 2011 tarihleri arasında örneklerin 5'inde influenza A, 5'inde rhinovirus A/B, 18'inde RSV, 2'sinde parainfluenza tip2, 3'ünde adenovirus A/B/C/D/E, 1'inde coronavirus 229E/NL63 ve 4 olguda mikst etken virus saptamışlardır (128). Güvenç ve ark. (129) PCR yöntemiyle yaptıkları çalışmada 30 hasta çocuğun 11'inde RSV, 2'sinde parainfluenzavirus, 2'sinde bocavirus, 1'inde rhinovirus, 1'inde

adenovirus, 1'inde influenza virus, 1'inde metapneumovirus, 3'ünde rhinovirus ve RSV, 1'inde parainfluenza ve coronavirus, 1'inde parainfluenzavirus ve adenovirus, 1'inde rhinovirus, RSV ve adenovirus birlikteliği, 1'inde rhinovirus, RSV ve metapneumovirus'u birlikte saptamışlardır. Çolakoğlu ve ark.'nın (130) Seeplex RV15 ACE (Seegene) kiti ile yaptıkları çalışmada, çocuklarda en sık saptanan virus'un RSV A (%44) olduğunu belirtmişlerdir. Dünya'da benzer çalışmalarda; İspanya'da Joze Ordas ve ark.'nın (131) 2003 Ekim ve 2001 Nisan ayları arasında yaptıkları araştırmada RT-PCR yöntemi ile, toplam 211 hasta çocuk örneğinden, 95'inde RSV (% 45.5), üçünde (% 1.4) influenza A, üçünde (% 1.4) parainfluenzavirus, birinde (% 0.5) adenovirus, ve 18'inde (% 15.3) MPV saptanmıştır. Hong Kong'ta yapılan bir çalışmada hastaneye başvuran herhangi bir infeksiyon hastalığı düşünülen çocukların %83.7'nin solunum yolu infeksiyonu oldukları tespit edilmiş ve bunların %22.7'sinde RSV, %9.2'sinde parainfluenzavirus, %8.6'sında influenza A ve B virusları etken olarak bildirilmiştir (132). Freymuth ve ark. (133) çocukların nazal aspirat örneklerinden solunum yolu viruslarının araştırılmasına yönelik yaptıkları bir çalışmada %43.6 oranı ile RSV'yi en sık viral etken olarak saptamışlardır. Bunu %31.8 oranıyla rhinovirus, %8.8 oranıyla influenza virusu, %4.4 oranıyla metapnömovirusun izlediğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar nazofarengeal aspirat (NPA) örneklerinin çok miktarda solunum yolu epiteli içerdiğini ve virusun sıcaklığı daha yüksek olan nazofarinksin epitel bölgesini tercih ettiğini, bu nedenle RSV ile infekte hücrelerin miktarının NPA'da daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (102, 134). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda en sık rhinovirus saptandı. Çalışmamızda hasta grubundaki çocukların çoğunluğunu, hışıltılı ya da astım tanısı ile izlenen hastalar oluşturdu. Kontrol grubumuzda ki çocuklarda, örnek aldığımız dönemde semptomu ya da klinik bulgusu olmasa da, astım tanısı almış ve bu tanıyla takip edilen hastalardan oluşmuştu. Son yıllarda rhinovirus'un astım alevlenmelerinin ana viral nedeni olduğu ve kronik akciğer hastalığının dekompanseasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (135, 136). Ciddi astım alevlenmeleri uzamış rhinovirus saçılımıyla ilişkilendirilmiştir (137). Rhinovirus RNA'sının akciğerlerde devamlılık gösterdiği çalışmalarda gösterilmiştir (138).

Çalışmamızda hasta grubundaki çocukların 38'inde (%42.2) 1 virus, 15'inde (%16.7) 2 virus, 3'ünde (%3.3) ise 3 virus saptandı. Kontrol grubundaki çocukların 23'ünde (%38.3) 1 virus, 2'sinde (%3.3) ise 2 virus saptandı. Saptanan virus sayıları ile hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı ilişki görüldü ($p=0.004$). İki veya daha fazla virus saptanan 18 hastanın 3'ünde adenovirus A/B/C/D/E ve rhinovirus A/B/C, 3'ünde

influenza A virus ve rhinovirus A/B/C, 2'sinde coronavirus 229E/NL63 ve rhinovirus A/B/C'nin, 2'sinde influenza A virus ve parainfluenzavirus tip4, 1'inde coronavirus OC43 ve influenza A virus, 1'inde influenza A virus ve respiratory syncytial virus A, 1'inde parainfluenzavirus tip1 ve influenza A virus, 1'inde adenovirus A/B/C/D/E ve parainfluenzavirus tip3, 1'inde parainfluenzavirus tip3 ve respiratory syncytial virus B saptandı. 1'inde coronavirus 229E/NL63, parainfluenzavirus tip1 ve parainfluenza virus tip4 birlikte saptandı. Bir kişide coronavirus OC43, influenza A virus ve rhinovirus A/B/C birlikte saptandı. Bir kişide parainfluenzavirus tip2, parainfluenza virus tip3 ve influenza A virus birlikte saptandı. Kontrol grubunda bulunan çocukların iki veya daha fazla virus saptanan 2 kişinin 1'inde coronavirus 229E/NL63 ve rhinovirus A/B/C, 1'inde ise parainfluenzavirus tip1 ve rhinovirus A/B/C birlikte saptandı. Solunum yolu hastalıkları etkeni viruslar bağışıklık durumu normal olan kişilerde ve bağışıklık yetersizliği olanlarda mikst infeksiyonlara yol açabilirler. Birden fazla etkeni olan bu tür infeksiyonlarda çoğunlukla influenza ile RSV birlikte görülmektedir (124, 139, 140). Broor ve ark. (141) %42 oranında mikst infeksiyon bildirmişlerdir. Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada hospitalize hastalarda RT-PCR ile %27 oranında mikst viral infeksiyon saptanmıştır (142). Türkiye'de Yılmaz ve ark.'nın (124) 1994 Nisan - 1995 Nisan ayları arası yapılan iki dönemlik çalışmasında, hasta çocuklardan toplanan 188 solunum örneğinin sekizinde (% 4.8) mikst infeksiyon varlığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda genel sonuçlarımızla uyumlu olarak rhinovirus'un birlikte saptandığı mikst infeksiyonlar olduğu tespit edildi. Heyman ve ark.'nın (19) 2 ay 18 yaş arası hışiltı saptanan hastada yaptıkları çalışmada üç yaş altı çocukların %84'ünde viral ajan izole etmişler ve hışiltı için dominant risk faktörünün viral infeksiyonlar olduğunu göstermişlerdir, çalışmada 3 yaş altındaki çocuklarda en sık saptanan etkenlerin RSV ve influenza iken, 3-18 yaş arasında en sık rhinovirüs izole etmişlerdir. Benzer şekilde Jartti ve ark.'nın (18) 3 ay-16 yaş arası çocuklarda yaptıkları çalışmada, en sık hışiltı etkeninin süt çocukluğu döneminde RSV (%54), üç yaş ve üzerinde ise rhinovirüs (%82) olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda virus saptanan hasta ve kontrol grubundaki çocukların semptomlarında öksürük (p=0.033), ateş (p=0.027), halsizlik (p=0.024), terleme (p=0.042), hışiltı (p=0.007), burun tıkanıklığı (p=0.026), boğaz ağrısı (p=0.008), nefes darlığı(p=0.012) arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilirken diğer semptomlar açısından farklılık saptanmadı. Virus saptanan hasta ve kontrol grubundaki çocukların klinik bulgularında hışiltı (p=0.019) ve kreptan raller (p=0.011) arasında istatistiksel olarak farklılık tespit

edilirken diğerklinik bulgular açısından farklılık saptanmadı. Topçuoğlu ve ark. (127) yaptıkları çalışmada metapneumovirus, influenza, parainfluenzavirus ve bu virusların koenfeksiyonlarında hastaların büyük bölümünde ateş, öksürük, burun akıntısı gibi semptomlar, ayrıca ekspiryum güçlüğü, kreptan ral ve retraksiyon saptamışlardır. Solunum yolu hastalıklarının viral etkenleri mevsimsel özellik gösterir. Türkiye’de yapılan benzer çalışmalarda mevsimlerin etkili olduğu görülmüştür (143). İstanbul’da Yılmaz ve ark.’nın (124) yaptığı çalışmada akut bronşiyolitli olguların %88’i Kasım - Nisan ayları arasında hastaneye başvurmuştur. Bursa’da yapılan bir çalışmada RSV’ye bağlı akut bronşiyolit olgularının % 92’sinin Ekim-Nisan ayları arasında hastaneye başvurduğu ve epideminin yaklaşık yedi ay sürdüğü bildirilmiştir (144). Ankara’da yapılan bir çalışmada ise üst solunum yolu infeksiyonu şikâyeti ile başvuran ve bunların arasında grip benzeri hastalık kriterleri ile hastaneye başvuran hastaların çoğunlukla kış aylarında geldiği görülmektedir (145). Bizim çalışmamızda hasta çocukların %24.4’ünün sonbahar aylarında, %64.4’ünün kış aylarında, %11.1 ise ilkbahar aylarında hastaneye başvurduğu saptanmıştır. Sonbahar aylarında hastaneye başvuran hasta ve kontrol grubundaki 63 çocuğun %33.3’ünde rhinovirus A/B/C, %4.8’inde parainfluenzavirus tip1, %14.4’ünde adenovirus A/B/C/D/E, coronavirus 229E/NL63, parainfluenzavirus tip3, coronavirus OC43, influenza A virus, parainfluenzavirus tip4 saptandı. Kış aylarında hastaneye başvuran 67 çocuğun %26.9’unda influenza A virus, %22.4’ünde rhinovirus A/B/C, %34.5’inde adenovirus A/B/C/D/E, coronavirus 229E/NL63, parainfluenzavirus 1, parainfluenzavirus 2, parainfluenzavirus tip3, coronavirus OC43, respiratory syncytial virus A, respiratory syncytial virus B, influenza B virus, parainfluenzavirus tip4 saptandı. İlkbahar aylarında hastaneye başvuran 20 çocuğun %45’inde rhinovirus A/B/C, %5 adenovirus A/B/C/D/E, %21.5’inde coronavirus 229E/NL63, parainfluenzavirus tip1, parainfluenzavirus tip3, respiratory syncytial virus B, influenza B virus saptandı. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kış aylarında influenza A virusu, bahar aylarında ise rhinovirus A/B/C en sık saptanan viruslar olmuştur. İnfluenza salgınları iklimi ılıman olan ülkelerde kışın ortalarında yükselirken, tropik ülkelerde ise yılın her mevsiminde görülmektedir (143). Rhinovirüs infeksiyonları sonbahar ve ilkbaharda, coronavirüs infeksiyonları ise kışın daha sık görülmektedir (146). Rhinovirus infeksiyonları özellikle ılıman bölgelerde olmak üzere Eylül aylarında pik yapmaktadır. Mevsimsel değişiklikler yaşam bölgelerinde artan nemlilik ve sonbaharda okulların açılması ile birlikte çocukların biraraya toplanması gibi rhinovirusların

yaşamasını ve yayılmasını kolaylaştırıcı ortamların oluşmasına bağlı olabileceği belirtilmektedir (147).

Sonuç olarak, solunum yolu enfeksiyonu geçiren kişilerde virusların tespit edilmesi kısa sürede etkili tedavinin başlatılabilmesi, doğru aşılanmanın yapılabilmesi ve oluşabilecek diğer hastalıkların önlenmesi açısından yarar sağlayacağı kanısındayız. Alt solunum yollarının çeşitli akut enfeksiyonlarında solunum yolu viruslarının etyolojideki yerini araştırmayı amaçladığımız çalışmamızda, bulgularımızın bu konudaki verilere katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. World Health Organization: The World Health Report 2000-Health Systems: Improving Performance, www.who.int/fch/depts/resp_infections/en/.
2. Denny FW, Clyde WQ Jr: Acute lower respiratory infections nonhospitalized children, *J Pediatr*. 1986; 108(5): 635-46.
3. Henrickson KJ: Viral pneumonia, “Wald E (ed): Seminars in Pediatric Infectious Diseases” Saunders, Philadelphia. 1998: 213-33.
4. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ: The Tucson children’s respiratory study: II. Lower respiratory tract illness in the first year of life, *Am J Epidemiol*. 1989; 129(6): 1232-46.
5. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, et al. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ*. 2004; 82: 895.
6. DSÖ: İntegrated Management of Childhood İllness. 2003. <http://www.who.int/child-adolescent-health>.
7. Murray P R, Rosenthal K S, Pfaller M A. Medical Microbiology. 5th ed. Philadelphia. ASM press. Klinik Mikrobiyoloji, RNA Virüsleri, Gülden Yılmaz, 9. baskı, Atlas kitapçılık, Ankara. 2009: 1308-1329.
8. Ustaçelebi Ş: Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Viral Hastalıklarda Patogenez ve İmmünite. Ankara. Güneş kitabevi. 1999: 767-73.
9. Collins P L, Chanock R M, McIntosh K: Parainfluenza viruses, Fields B N, Knipe D M, Howley P M (eds.): Fields Virology kitabında, Lipponcott-Raven Publishers, Philadelphia. 1996: 1205-1313.
10. Hall CB, McCarthy CA: Respiratory syncytial virus. Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Elsevier Inc. 2005; 6: 2008-2026.
11. Subbaros EK, Griffis J, Woner JL: Detection of multiple viral agents in nasophorengeal specimens yielding RSV. An ossestment of diagnostic strategy and clinical significance. *Drogno. Microbiol infect Dis*. 1994; 12 (4) : 327- 332.

12. Murphy B R, Webster R G: Orthomyxoviruses, “Fields B N, Knipe D M, Howley P M (eds.): Fields Virology” kitabında, Lipponcott-Raven Publishers; Philadelphia. 1996: 1397-98.
13. 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 basım evi. 2006: 1-56.
14. Toraks derneğı. Çocukluk çağında TKP tanı ve tedavi rehberi. 2002. www.toraks.org.
15. Henrickson KJ. Viral pneumonia in children. Sem Pediatr Infect Dis J. 1998; 9: 217-33.
16. Rakes GP, Arruda E, Ingram JM. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analysis. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159: 785-90.
17. Rawlinson WD, Waliuzzaman Z, Carter IW. Asthma exacerbations in children associated with rhinovirus but not with human metapneumovirus infection. J Infect Dis. 2003; 187: 1314-8.
18. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. Emerg Infect Dis. 2004; 10: 1095-101.
19. Heymann PW, Carper HT, Murphy DD. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalised for wheezing. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114: 239-47.
20. Tanır G, Aytekin C, Çocuklarda alt sonlum yolu infeksiyonları. Sted. 2001; 10: 382-85.
21. Akşit S. Akut solunum yolu infeksiyonları. Sted. 2002; 11: 181-83.
22. Blinkborn RJ. Upper Respiratory Tract Infections. In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, King TE (eds) Baum’ Textbook of Pulmonary Diseases. Phildelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004: 309-317.
23. Braman SS. Chronic cough due to acute bronchitis ACCP evidence-based clinical practise guidelines. Chest. 2006; 129 (1 suppl): 95-103.
24. Wenzel RP, Fowler AA III. Clinical practice. Acute bronchitis. N Eng J Med. 2006; 355: 2125-2130.

25. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, Sande MA. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 521-529.
26. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, Ing AJ, McCool FD, O'Byrne P, Poe RH, Prakash UB, Pratter MR, Rubin BK. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest.* 1998; 114: 133-181.
27. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA.* 1997; 278: 1440-1445.
28. American Academy of Pediatrics. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics.* 2006; 118: 1774-1793.
29. Çokuğraş H, Karadağ B, Dağlı E. Akut bronşiyolit tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Derg.* 2002; 3: 29-35.
30. Wohl MEB. Bronchiolitis. In: Chernick V, Boat TF, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*, 7 th edition, Philadelphia: W.B Saunders. 2006: 423-432.
31. Okutan Ö, Çeltik C. Akut bronşiolitlerde güncel bilgiler. *Sted.* 2005; 14: 5-7.
32. Wenger PN. Emerging pathogens that cause pneumonia in children. *Sem Pediatr Infect Dis J.* 1998; 9: 181-90.
33. Bhatt JM, Smyth AR. The Management of Pre-School Wheeze Paediatric Respir Rev. 2011; 12: 70-7.
34. Wilson NM. The significance of early wheezing. *Clin Exp Allergy.* 1994; 24: 522-529.
35. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med.* 1995; 332: 133-8.
36. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J.* 2008; 32: 1096-110.
37. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 1253-8.

38. Karaman Ö. Hışiltılı çocukta korunma, tedavi ve izlem J Pediatr Inf. 2011; 5: 229-31.
39. Andrew H.Liu, Joseph D. Spahn, Donald Y.M. Leung: Çocukluk Astımı. Nelson Pediatri. Nobel tıp kitabevi. 2008; 134: 760-774.
40. Özdemir C, Bahçeciler N. N, Barlan I. B, Çocukluk çağında acil serviste akut astım atağı ve tedavisi. Güncel Pediatri Derg. 2006; 3: 109-113.
41. Sennhauser FH, Braun-Fahrlander C, Wildhaber JH. The burden of asthma in children: a European perspective. Paediatr Respir Rev. 2005; 6: 2-7.
42. Saraçlar Y, Kuyucu S, Tuncer A, Sekerel B, Sackesen C, Kocabas C. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003; 91: 477-84.
43. Bahçeciler NN, Özdemir C, Arıkan C, et al. Prevalence of asthma and its risk factors in an underdeveloped region of Istanbul. Allergy. 2002; 57:73,189.
44. Gern JE, Lemanske RF, Jr. Infectious triggers of pediatric asthma. Pediatr Clin North Am. 2003; 50: 555-75.
45. Environmental tobacco smoke: a hazard to children. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Pediatrics. 1997; 99: 639-42.
46. Platts-Mills TA, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Champman MD. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. J Allergy Clin Immunol. 1992; 89: 1046-60.
47. Custovic A, Wijk RG. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). Allergy. 2005; 60: 1112-5.
48. Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154: 889-93.
49. Parker R.L: Acute respiratory illness in children: PHC responses. Health Policy and Planning. Oxford Univercity Press. 1988; 2 (4): 279-288.
50. Garenne M, Ronsmans C, Campbell H: The magnitude of mortality from acute respiratory infections in children under 5 years in developing countries. World Healt Stat Q. 1992; 45: 180- 191.
51. Kanra G, Tezcan S, Yılmaz G and Turkish National Respiratory Syncytial Virus

- (RSV) Team. Respiratory Syncytial Virus epidemiology in Turkey. Turk J Pediatr. 2005; 47: 303-8.
52. Tobita K, Siguira A, Enomoto C, Furuyama M: Plaque assay and primary isolation of influenza A viruses in an established line of canine kidney cells (MDCK) in the presence of trypsin, Med Microbiol Immunol. 1975; 162: 9- 14.
53. Ball CB: Respiratory Syncytial Virus, ‘Zuckerman A J, Banatvala J E, Pattison J R (eds): Principles and Practice of Clinical Virology’ John Wiley and Sons, Chichester. 1994: 270-74.
54. Collins PL, Chanock RM, Murphy BR: Respiratory syncytial virus. Fields virology. Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE. 4.baskı, Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, USA. 2001: 1443-1486.
55. Hall BC: Respiratory syncytial virus, Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ,Kaplan SL (eds): Textbook of Pediatric Infectious Diseases, Saunders Company, Philadelphia. 2004; 5: 2315-41.
56. Welliver RC: Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses, Pediatr Infect Dis J. 2003; 22 Suppl: 6-12.
57. Mc Connachie KM, Hall CB, Wallsh EE, Roghmann KJ: Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype, J Pediatr. 1990; 117: 52-62.
58. Orenstein DM. Bronchiolitis: Behrman RE Kliegman RM, Arvin AM. Nelson Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1996: 1211-1213.
59. McIntosh K. Respiratory syncytial virus: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Nelson textbook of Pediatrics W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1996: 904-906.
60. Karaivanova G M: Viral respiratory infections and their role as a public health problem in tropical countries, Afr J Med Sci. 1995; 24: 1-7.
61. TR-FIA, Waris. Journal of Clinical Microbiology, Vol 26 / 12,1998: 2581-85.
62. Tristram DA, Welliver RC: Respiratory Syncytial Virus, Murray P R, Baron E J, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Yolken RH (eds.): Manual of Clinical Microbiology ASM Pres. Washington. 1994: 932.
63. Şanlı K. İnfluenza virusu ve domuz gribi. Jopp Derg. 2010; 2: 4-12.
64. Nguyen Van Tam: Epidemiology of influenza. Nicholson G K, Webster R G, Hay A J (eds). Textbook of influenza Oxford Blackwell Science 1998: 181-206.
65. Nicholson K G, Wood J M, Zambon M: Influenza, Lancet. 2003; 362: 1733- 45.

66. Simonsen L, Glerke M J, Williamson G D. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health*. 1997; 87: 1944-1950.
67. İskanova B. Beş yaşın altındaki çocuklarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde solunum yolu infeksiyonlarının viral etkenlerinin araştırılması. 2008, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, 69 sayfa, İstanbul, (Prof.Dr. Gülden Yılmaz).
68. Selçuk T. Viral pnömoniler. *Türkiye klinikleri derg*. 2006; 4: 253-63.
69. Bozkaya E. Parainfluenza, adeno, korona ve rinoviruslar. *Ankem* 2006;20: 248-253.
70. Lindquist S W, Darnule A, Istas A, Demmler G S:. Parainfluenza virus type 4 infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 16: 34-38.
71. Günaydın M. Adenovirüsler. In: Başustaoglu A, Kubar A, Yıldiran ŞT, Tanyüksel M. (çeviri eds). *Klinik Mikrobiyoloji*. 9. baskı. Ankara. Atlas kitapçılık. 2009: 1589-1600.
72. Jong JCD, Wermenbol AG, Uijterwaal MWV. Adenoviruses from human immunodeficiency virus infected individuals, including two strains that represent new candidate serotypes Ad50 and Ad51 of species B and D. *J Clin Microbiol*. 1999; 37: 3940-3945.
73. Hierholzer, J.C. Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin. Microbiol. Rev*. 1992; 5: 262-274.
74. Holmes KV. Coronaviruses. In Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001: 1187-1204.
75. Lai MMC, Perlman S, Anderson LJ. Coronaviridae. In Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007: 1305-1335.
76. Rueckert RR. Picornaviridae: The viruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al. (eds), *Fields Virology* (3th ed.) vol. 1. Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia. 1996: 609-54.
77. Akan E. Genel ve Özel Viroloji. 3. baskı. İzmir. Saray medikal yayıncılık. 1994: 463-471.
78. Murray PR, Pfaller MA, Rosenthal KS, editors. *Medical Microbiology*. 5th ed. Pennsylvania: Elsevier Mosby Press. *Klinik Mikrobiyoloji, Koronavirüsler*, 9. baskı, Gökhan Doğandemir. Atlas kitabevi, Ankara. 2005: 1414-23.
79. White DO, Fenner FJ. *Medical Virology*. 4th ed. California: Academic Press

- Inc; 1994.
80. Gagneur A, Vallet S, Talbot PJ, Legrand-Quillien MC, Picard B, Payan C, Sizun J. Outbreaks of human Coronavirus in a paediatric and neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr.* 2008; 167 (12): 1427-1434.
 81. Theamboonlers A, Samransamruajkit R, Thongme C, Amonsin Chongsrisawat V, Poovorawan Y. Human Coronavirus infection among children with acute lower respiratory tract infection in Thailand. *Intervirology.* 2007; 50 (2): 71-77.
 82. Gerna G, Passarani N, Battaglia M, Rondanelli EG. Human enteric Coronaviruses: antigenic relatedness to Human Coronavirus OC43 and possible etiologic role in viral gastroenteritis. *J Infect Dis.* 1985; 151: 796-803.
 83. Peiris, J. S., S. T. Lai, L. L. Poon, Y. Guan, L. Y. Yam, W. Lim, J. Nicholls, W. K. Yee, W. W. Yan, M. T. Cheung, V. C. Cheng, K. H. Chan, D. N. Tsang, R. W. Yung, T. K. Ng ve K. Y. Yuen. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003; 361: 1319-1325.
 84. Romero JR, Rotbart HA. Enteroviruses. In: Murray PR. (ed), *Manual of Clinical Microbiology* (8th ed.) vol. 2. ASM Press, Washington DC. 2003: 1427-38.
 85. Melnick JL. Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses and Newer Enteroviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, (eds), *Fields Virology* (3th ed.) vol. 1. Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia. 1996: 655-712.
 86. Yağcı A, Söylenir G. Picornavirus Ailesi. Kitabında: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Nobel Tıp kitapçevleri.* İstanbul. 2002; 2(2): 1007-19.
 87. Günaydın M. Enterovirüsler. Kitabında: Ustaçelebi Ş. (ed). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji.* Güneş kitabevi. Ankara. 1999; 1: 901-12.
 88. Bozkaya E. Solunum sistemi viral infeksiyonları ve influenza. Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S, (ed). *Moleküler, klinik ve tanısal viroloji.* 1. baskı. Ankara. 2004: 101-11.
 89. Artuk Ç. Rinovirüsler. Ustaçelebi Ş ed. *Temel ve klinik mikrobiyoloji.* 1. baskı. Ankara. 1999: 913-18.
 90. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B: Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102: 12891–12896.
 91. Yaman G. Human bocavirus. *Van tıp derg.* 2006; 13 (3): 109-112.

92. Van den Hoogen, B.G., J.C. de Jong, J. Groen, T. Kuiken, R. de Groot, R. A. Fouchier ve A. D. Osterhaus. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat. Med.* 2001; 7: 719-724.
93. Tang Y.W. and J. E. Crowe, JR. Respiratory Syncytial Virus ve Human Metapneumovirus. *Klinik mikrobiyoloji kitabı*, Uyar Y. 2007; 87: 1361-1377.
94. Crowe J E: Human metapneumovirus as a major cause of human respiratory tract disease, *Pediatr infect dis J.* 2004; 23(Supp/11): 215- 21.
95. Williams, J. V., P. A. Harris, S. J. Tolefson, L.L. Halburnt-Rush, J. M. Pingsterhaus, K. M. Edwards, P. F. Wright ve J. E. Crowe, Jr. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 443-450.
96. Yvonne R. Chan ve Morris, Alison. Molecular diagnostic methods in pneumonia. *Current opinion in infectious diseases.* 2007; 20: 157-164.
97. Dennehy PH. Rapid diagnosis of viral respiratory infections, in *Pediatric Respiratory Disease. Diagnosis and Treatment.* WB Saunders Company, Philadelphia. 1993: 123-131.
98. Balfour-Lynn IM, Girdhar DR; Aitken C. Diagnosis respiratory virus by nasal lavage *Arch Dis Child.* 1995; 72: 58-59.
99. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). H1N1 flu: Interim guidance on specimen collection, processing, and testing for patients with suspected novel influenza A (H1N1) virus infection. Available from. www.cdc.gov/h1n1flu/specimencollection.htm.
100. Us A.D. Pandemik influenza infeksiyonunda etyopatogenez ve laboratuvar tanı yöntemleri. *Hacettepe tıp derg.* 2010; 41:13-27.
101. Bellini WJ, Rota PA, Anderson LJ: Paramyxoviruses. *Topley& Wilson's Microbiology and Microbial Infections.* Collier L, Balows A, Sussman M. Arnold. 1998; 9: 435-463.
102. Macfarlane P, Denham J, Assous J, Hughes C. RSV testing in bronchiolitis: which nasal sampling method is best? *Arch Dis Child.* 2005; 90 : 634-5.
103. Collins CL, Pollard AJ. Respiratory syncytial virus infections in children and adults. *J Infect.* 2002; 45 : 10-17.
104. Welliver RC. Detection, pathogenesis, and therapy of respiratory syncytial virus infections. *Clin Microbiol Rev.* 1988; 1: 27-39.

- 105.Çiçek C, Bilgiç A. Viral solunum yolu enfeksiyonlarının klinik, virolojik tanısına güncel yaklaşım. Mikrobiyol Bült. 2003; 37: 195-204.
- 106.Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. N Engl J Med. 2001; 344: 1917-28.
- 107.White DO, Fener FJ; Solunum Sinsisya virusu (Respiratory Syncytial Virus-RSV). Medikal Virology (Medical Virology) (ed) Doymaz MZ. Nobel tıp kitabevleri. 2000; 469-474.
- 108.Yang S, Rothman RE. PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings. Lancet Infect Dis. 2004; 4: 337-348.
- 109.Brunstein J, Thomas E. Direct screening of clinical specimens for multiple respiratory pathogens using the Genaco Respiratory Panels 1 and 2. Diagn Mol Pathol. 2006; 15: 169-173.
- 110.Özkaya Şahin G, Ünal S. Toplum kökenli pnömoniler. In: Arman D, Ulusoy S, eds. Alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi. Bilimsel Tıp kitabevi. Ankara. 2004: 41-56.
- 111.Uçan E.Y. Toplum ve hastane kökenli pnömoniler, plöreziler. Tanı ve tedavide temel ilkeler. Ankem Derg. 2004; 18: 190-7.
- 112.Çokuğraş H, Karadağ B, Dağlı E ve ark. Akut bronşiyolit tanı ve tedavi rehberi. Toraks Derg. 2002; 3: 29-35.
- 113.Hodge D, Chetcuti PAJ. RSV: management of the acute episode. Paed Respir Rev. 2002; 1: 215-20.
- 114.American Academy of Pediatrics. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Pediatrics. 2006; 118: 1774-1793.
- 115.Balfour I, Openshaw P: Viral infection. In Silverman M. Ed: Childhood Asthma and Other Wheezing Disorders. 2. ed. London. 2002: 205-221.
- 116.British Thoracic Society. Evidence-based guidelines for the management of community aquired pneumonia in childhood [online]. <http://www.brit-thoracic.org.uk> accessed. 30/5/03.
- 117.Korppi M. Community-Acquired Pneumonia in Children. Issues in Optimizing Antibacterial Treatment. Pediatr Drugs. 2003; 5: 821-832.
- 118.Craig Patrick Black PHD RRT–NPS: Systematic Review of the Biology and Medical Management of Respiratory Synsytlal Virüs Infection, Respiratory Care. 2003; 48:3.

- 119.King VJ, Viswanathan M, Bordley C, et al: Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children, Arch Pediatr Adolesc Med. 2004; 158: 127–37.
- 120.Fitzgerald AD, Kilham HA. Bronchiolitis: Assessment and evidence based management, Med J. 2004; 180: 399–404.
- 121.Steiner RW: Treating acute bronchiolitis associated with RSV, Am Fam Physician. 2004; 69: 325–30.
- 122.Evren E: Çocuklarda akut solunum yolu enfeksiyonları. Yeni tıp derg. 1994; 11: 59-61.
- 123.Leowski J. Mortality from acute respiratory infections in children under 5 years of age: global estimates. World Health Stat Q. 1986; 39(2): 138-44.
- 124.Yılmaz G, Uzel N, Isık N, Baysal S U, Aslan S, Badur S: Viral lower respiratory tract infections in children in İstanbul. T Ped Infect Dis J. 1999; 18: 173-77.
- 125.Treanor J J, Respiratory Infection. Douglas D Richman, Richard J Whitley, Frederick G Hayden (eds). Clinical Virology. New York: Churchill Livingstone. 1997: 7-22.
- 126.Van den Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen- Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, Wertheim-van Dillen PM, Kaandorp J, Spaargaren J, Berkhout: Identification of a new human coronavirus. Nat Med. 2004; 10: 368–373.
- 127.Topçuoğlu S, Arslanköylü AE, Kuyucu S, Kuyucu N: Hışıltılı çocuklarda respiratuar sinsisyal virüs, Parainfluenza virüs, İnfluenza virüs ve insan metapnömovirüs sıklığının araştırılması J Pediatr Inf . 2009; 3: 153-60.
- 128.Altındış M, Eryegen K.Ç, Durhan E, Korkut M, Alpay F. Son kış sezonunda pediatrik hastalarda solunumsal viruslar. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi. Uluslar arası Katılımlı 4. Ulusal Viroloji Kongresi. Kongre kitabı. 2011: 218.
- 129.Güvenç H.İ, Sağlık İ, Ateş K.B, Mutlu D, Boz B. A, Çolak D, Broşiolitis obliterans ve akut bronşiolit tanılı çocuklarda etken virusların multipleks polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile belirlenmesi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi. Uluslar arası Katılımlı 4. Ulusal Viroloji Kongresi. Kongre kitabı. 2011: 219.
- 130.Çolakoğlu Ş, Usta B. E, Kurşun E, Turunç T, Demiroğlu Y.Z, Alışkan H.E, Bulat M. Seplex RV 15 ACE kiti ile solunumyolu örneklerinde viral etkenlerin

- saptanması : Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Uluslararası Katılımlı 4. Ulusal Viroloji Kongresi. Kongre kitabı. 2011: 224.
131. Ordas J, Boga J A, Alvarez- Arguelles M, Villa L, Rodriguez- Dehli C, de Ona M, Rodriguez J, Melon S: Role of metapneumovirus in viral respiratory infections in young children, *J Clin Microbiol.* 2006; 44 (8): 2739-42.
132. Lee WK, Young BWY: Infectious diseases in children admitted from a residential child care centre. *Hong Kong Med J.* 2006; 12 : 119-24.
133. Freymuth F, Vabret A, Cuvillon-Nimal D, Simon S, Dina J, Legrand L, Gouarin S, Petitjean J, Eckart P, Brouard J: Comparison of multiplex PCR assays and conventional techniques for the diagnostic of respiratory virus infections in children admitted to hospital with an acute respiratory illness. *J Med Virol.* 2006; 78 : 1498-504.
134. Stensballe LG, Trautner S, Kofoed PE, Nante E, Hedegaard K, Jensen IP, Aaby P. Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasal swab specimens for detection of respiratory syncytial virus in different settings in a developing country. *Trop Med Int Health.* 2002; 7: 317-20.
135. Gern, J.E. Rhinovirus respiratory infections and asthma. *Am. J. Med.* 2002; 112 (Suppl.6A): 19-27.
136. Wednicha, J.A. Exacerbations: etiology and pathophysiologic mechanisms. 2002; *Chest* 121 (Supply.5): 136-141.
137. Kling, S. H. Donninger, Z. Williams, J. Vermeulen, E. Weinberg, K. Latin, R. Ghildyal, and P. Bardin. Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children. *Clin. Exp. Allergy.* 2005; 35: 672-678.
138. Jartti, T. P. Lehtinen, T. Vuorinen, M. Koskenvuo, and O. Ruuskanen. Persistence of rhinovirus and enterovirus RNA after acute respiratory illness in children. *J. Med. Virol.* 2004; 72: 695–699.
139. Lina B, Valette M, Foray S, Lucian S, Stagnara S, See D M, Aymard M. Surveillance of community- acquired viral infections due to respiratory viruses in Rhone- Alpes (France) during winter 1994 to 1995, *J Clin Microbiol.* 1996: 34: 3007.
140. Waner J L: Mixed viral infections. Detection and management, *Clin Microbiol Rew.* 1994; 7: 143.81.

141. Broor S, Parveen S, Bharaj P, Prasad VS, Srinivasulu KN, Sumanth KM, Kapoor SK, Fowler K, Sullender WM: Epidemiology and Virology of Acute Respiratory Infections of Children in Rural India. 2007 Issue 6. www.plosone.org.
142. Jennings LC, Anderson TP, Werno AM, Beynon KA, Murdoch DR: Viral etiology of acute respiratory tract infections in children presenting to hospital: role of polymerase chain reaction and demonstration of multiple infections, *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 1003–7.
143. WHO. Respiratory syncytial virus 10.06.2007.
http://www.who.in/vaccine_research/diseases/ari/en/index3.html
144. Hacimustafaoglu M, Celebi S, Aynaci E I: The progression of maternal RS antibodies in the offspring, *Arch Dis Child*. 2004; 89 (1): 52-3.
145. Akin L, Surlu B, Bozkaya E, Aslan SS, Onal A, Badur S: influenza and respiratory syncytial virus morbidity among 0-19 aged group in Yunus Emre Health Center, *Turk J Pediatr*. 2005; 47(4): 316-22.
146. Wilke A, Söyletir G, Doğanay M. Virüs Enfeksiyonları. *Enfeksiyon Hastalıkları*. Nobel tıp kitabevi, İstanbul. 1996: 344-345.
147. Monto AS. The seasonality of rhinovirus infections and its implications for clinical recognition. *Clin Ther*. 2002; 24: 1987-1997.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Gaziantep’de doğdum. 1990-2001 yılları arasında ilkokul, ortaokul ve lise eğitimimi tamamladım. 2001-2006 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü’nde okudum. 2009 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans programına başlamış bulunmaktayım.

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK DEĞERLENDİRME KOMİSYONU

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU					
	ARAŞTIRMA ADI	Akut alt solunum yolu infeksiyonu veya hıslıltısı olan çocuklarda solunum yolu virüslerinin moleküler yöntemle araştırılması.				
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVAN/ADI-SOYADI	Y.Doç.Dr.Fahriye EKŞİ G.Ü.Tıp Fak. Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.				
	YARDIMCI ARAŞTIRICI UNVAN/ADI-SOYADI	Bio.Demet DABANIYASTI Yüksek Lisans Öğrencisi Doç.Dr.Özlem KESKİN G.Ü.Tıp Fak. Çocuk Alerjisi B.D. Uzm.Dr.M.Yaşar ÖZKARS G.Antep Üniv. Çocuk Alerji B.D Prof.Dr.Tekin KARSLIĞİL G.Ü.Tıp Fak. Tıbbi Mikrobiyoloji A.D. Prof.Dr.İclal BALCI G.Antep Üniv.Tıbbi Mikrobiyoloji A.D				
	KOORDİNATÖR MERKEZ					
	DESTEKLEYİCİ					
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Değişiklik No/Tarihi	Dili			
	PROTOKOL	-	-			
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ	-	-			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU	-	-			
	OLGU RAPOR FORMU	-	-			
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KLAVUZU					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 9/2010-67					
	Tarih:30.09.2010 Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yapılması planlanan ve yukarıda adı geçen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 30.09.2010 tarihli Etik Kurul toplantısında incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın yapılmasının uygunluğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı-Soyadı/ Etik Kurul Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Doç.Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ Başkan	Farmakoloji	G.Ü.Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof.Dr.Serdar ÜŞÜMEZ Raportör/Üye	Diş Hekimi	G.Ü. Diş Hek. Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç.Dr.Ercan SIVASLI Üye	Pediyatri	G.Ü.Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd.Doç.Dr.Beyhan CENGİZ Üye	Fizyoloji	G.Ü.Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	E	☒ E ☐ H	☒ E ☐ H	
Yrd.Doç.Dr.Ş.Nur AKSOY Üye	Biyokimya	G.Ü.Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Ecz.Ahmet BOŞNAK Üye	Eczacı	G.Ü. Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

* Araştırma ile ilişki

** Toplantıda Bulunma