

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**DR.LÜTFİ KIRDAR KARTAL EĞİTİM**  
**VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**1.ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**KLİNİĞİ**  
**KLİNİK ŞEF V: DR.YASEMİN AKIN**

**AKUT ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU TANISI İLE**  
**İZLENEN 5 YAŞ ALTI ÇOCUKLARDA HUMAN BOCA**  
**VİRUS (HBoV) PREVALANSI**

**DR.PELİN DEMİRCİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL-2009**

## TEŞEKKÜR

Hastanemiz Başhekimi Prof. Dr. Hayreddin Yekeler'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım; hoşgörülü, sevecen, zor günlerimde desteğini esirgemeyen sayın hocam Dr. Yasemin Akın'a,

Asistanlığımın bir döneminde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, saygıdeğer hocam; Prof. Dr. A. Ayça Vitrinel'e, her zaman desteğini ve sevgisini gördüğüm 2. Çocuk Klinik Şef'i Doç Dr. Gülnur Tokuç'a,

Kısa süreli de olsa çalışma imkanı bulduğum ve eğitimimde katkısı olan; 1. Kadın ve Doğum Klinik Şef'i Doç. Dr. Orhan Ünal'a, 2. Kadın ve Doğum Klinik Şef'i Doç. Dr. Cem Turan'a, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Şef'i Uzm. Dr. M. Serdar Özer'e, Biyokimya Klinik Şef'i Uzm. Dr. Asuman Orçun'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık dönemim boyunca sıcak bir çalışma ortamı sunan 1. ve 2. Çocuk kliniği uzmanları; Dr. Kamil Esmer, Dr. Semiramis Sadıkoğlu, Dr. Nadir Girit, Dr. Serdar Cömert, Dr. Gülay Çiler Erdağ, Dr. Lale Ger, Dr. Berrin Telatar, Dr. Şihmir Şimsek, Dr. Esin Şan Uğuzbalaban, Dr. Engin Tutar, Dr. Sedat Öktem ve Dr. Nalan Yazıcı'ya teşekkür ederim.

Beş yıllık süreçte yıpratıcı ve stresli dönemleri paylaştığım asistan arkadaşlarım; Dr. Esra Çetinkaya, Dr. Barış Yılmaz, Dr. Emine Hekim Yılmaz, Dr. Ruken Tezgel, Dr. Elçin Yardımcı, Dr. Esmâ Türkmen Kesler, Dr. Burcu Pisgin, Dr. Bahar Taşkın, Dr. Pınar Atılgan, Dr. Mehmet Kızılca, Dr. Kadriye Cantürk, Dr. Recep Yaver, Dr. Yelda Erkul ve diğer asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Numunelerimin moleküler biyolojik çalışmalarını yapan İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim görevlisi Doç. Dr. Kenan Midilli ve MSc Serhat Sirekbasan'a teşekkür ederim.

İyi ve kötü günümde daima yanımda olan, sabır ve sevgiyle bana destek olan, beni yetiştiren, yoluma ışık tutan sevgili annem Mukadder Demirci ve babam Nizamettin Demirci ve canım kardeşim Selin Demirci Konaş ve eşi Gökhan Konaş'a, sevgili hocam Op. Dr. Mehmet Asova'ya ve bu zorlu süreçte yanımda olan Recep Hürfikir'e teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	2
İÇİNDEKİLER .....	3
KISALTMALAR LİSTESİ.....	5
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	6
2. GENEL BİLGİLER .....	8
2.1. BRONŞİYOLİT .....	8
2.1.1. ETYOLOJİ .....	8
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	8
2.1.3. FİZYOPATOLOJİ .....	9
2.1.4. KLİNİK .....	10
2.1.5. TANI-AYIRICI TANI .....	11
2.1.6. TEDAVİ .....	12
2.2. PNÖMONİ .....	15
2.2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	15
2.2.2. YAŞ VE ETİYOLOJİ .....	17
2.2.3. KLİNİK .....	20
2.2.4. TANI .....	22
2.2.5. AYIRICI TANI .....	33
2.2.6. TEDAVİ .....	34
2.3. HUMAN BOCAVİRUS (HBOV).....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	45
3.1. Hasta örneklerinin toplanması ve taşınması.....	46
3.2. Viral genomun ekstraksiyonu.....	46
3.3. Viral DNA'nın amplifikasyonu.....	46
3.4. Kullanılan HBoV Primer Dizileri .....	47
3.5. Çalışmada kullanılan çözeltiler ve tampon sıvıları .....	48
3.5.1. Elektroforez tamponu (10xTBE- Jel ve tanklar için tampon):.....	48
3.5.2. Etidiyum bromür (EB): .....	48
3.5.3. Yükleme tamponu (Loading Buffer):.....	48
3.5.4. Jelin Hazırlanması .....	48

3.6. İstatistiksel İncelemeler.....	49
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA .....	67
6. ÖZET .....	73
KAYNAKLAR .....	74

## KISALTMALAR LİSTESİ

ASYE: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu  
ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu  
SS: Solunum Sayısı  
ADH: Antidiüretik Hormon  
TKP: Toplum Kökenli Pnömoni  
HBoV: Human Bocavirus  
RSV: Respiratuvar Sinsityal Virus  
PIV: Parainfluenza Virusu  
HMPV: Human Metapneumovirus  
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü  
CMV: Sitomegalovirus  
HSV: Herpes Simpleks Virus  
Hib: Haemophilus influenzae tip B  
GBS: B Grubu Streptokoklar  
MRSA: Metisilin Rezistan Staphylococcus Aureus  
VZV: Varicella zoster virus  
BAL: Bronkoalveolar Lavaj  
SaO<sub>2</sub>: Oksijen Saturasyonu  
BK: Lökosit Sayısı  
ANS: Mutlak Nötrofil Sayısı  
ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı  
CRP: C-Reaktif Protein  
PCT: Prokalsitonin  
PCR: Polimeraz Chain Reaction  
DNA: Deoksiribonükleik asit  
RNA: Ribonükleik asit  
RNaz: Ribonükleaz  
DFA: Direkt Floresan Antikor testi  
IFA: İndirekt Floresan Antikor testi  
EIA: Enzim İmmun Assay

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut solunum yolu infeksiyonları, çocukluk çağında en sık karşılaşılan enfeksiyonlardır. Akut alt solunum yolu infeksiyonları tüm dünyada enfeksiyon hastalıklarına bağlı mortalitenin en önemli nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl 5 yaşın altında 3 milyon çocuk akut alt solunum yolu infeksiyonu nedeniyle hayatını kaybetmektedir (1). Çoğunlukla etkene yönelik spesifik bir tedavi gerektirmeyen ve aynı zamanda ciddi boyutlarda okuldan geri kalma ve sağlık harcamalarına da neden olan bu enfeksiyonların sıklıkları hemen her ülkede benzer oranlardadır. Çocukluk çağında solunum yolu infeksiyonları daha çok viral etkenlere bağlıdır ve viral alt solunum yolu enfeksiyonları 5 yaş altı hastaneye yatışların en önemli nedenlerinden biridir.

Viral solunum yolu infeksiyonlarının en sık etkeni respiratuvar sinsityal virus (RSV) olup bunu influenza virusları, parainfluenza virusları, adenoviruslar, rhinoviruslar, coronaviruslar ve human metapneumovirus (HMPV) izlemektedir (2,3,4).

Akut alt solunum yolu infeksiyonu tanısıyla hastaneye yatırılan çocukların da %12-39 kadarında etken saptanamadığı bildirilmektedir (4,5,6). Bu durumu göz önüne alan İsveç’li araştırmacılar, 2005 yılı ortalarında, bilinmeyen patojenler açısından çok sayıda örneğin hızla taranmasını sağlayan bir randomize PCR yöntemi geliştirdiler. Bu yöntemle solunum yolu örneklerinden yeni bir virus saptadılar. Human Bocavirus (HBoV); Parvoviridae ailesine bağlı Parvovirinae alt ailesinin içerisinde bulunan, tek sarmallı lineer bir DNA genomu içeren ve zarfsız bir virus olarak tanımlanmıştır. Nükleotid düzeyinde bir benzerlik olmamasına karşılık aminoasit sekansları, bovine parvovirus ile canine minute viruse anlamlı derecede uyan bu virusun Bocavirus cinsinden, daha önce karakterize edilmemiş ve ilk kez insanlarda enfeksiyon etkeni olarak saptanan bir virus olduğu sonucuna vararak human bocavirus (HBoV) adını verdiler (7).

Bu gelişmeden sonra retrospektif olarak incelenen bir çalışmayla 540 nazofarengeal aspirat örneğinin 17’sinde (% 3.1) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle HBoV pozitifliği saptandı. Bu 17 hastanın 14’ünde bilinen başka bir viral etkenin bulunmaması nedeniyle, HBoV’nun solunum yolu infeksiyonlarının olası bir sebebi olduğu sonucuna varıldı (7).

Yaklaşık 4 yıldan bu yana farklı ülkelerde ve çeşitli yaş gruplarında sürdürülen epidemiyolojik çalışmalara göre, HBoV'nin solunum yolu enfeksiyonlu hastalardaki saptanma oranı %1,5 (Kanada) ile %19 (İsveç) arasında değişkenlik göstermekte ve 5 yaş altındaki çocuklarda daha sık olarak saptanmakta ve bu grupta hospitalizasyona neden olan solunum yolu enfeksiyonlarına yol açmaktadır (8,9). Virusun tek başına solunum yolu enfeksiyonuna sebep olup olmadığı, koinfeksiyonların sıklığı ve kliniğe etkisi, yaş ve cinsiyet dağılımı, mevsimsel özellik gösterip göstermediği gibi konular hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Ayrıca son zamanlarda akut gastroenterit ile de ilişkilendirilen bu virus, solunum örneklerinin yanı sıra dışkı ve idrar örneklerinde de saptanabilmektedir. Tüm dünyada yapılan benzer çalışmalar, HBoV ve özellikle solunum yolu enfeksiyon hastalıkları arasında ortaya konulan ilişkinin tüm yönleriyle aydınlığa kavuşturulabilmesi için daha kapsamlı araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir.

Yakın zamanda keşfedilen bu solunum yolu virusunun ülkemizdeki durumu bilinmemektedir. Solunum yolu enfeksiyonları başlığı altında toplanan değişik klinik tabloların etkenlerinin bilinmesi hem epidemiyolojik ve hem de tedavi açısından çok önemlidir. Solunum yolu viruslarının tanımlanması gereksiz antibiyotik kullanımını azaltarak ülke ekonomisine yarar sağlayacağı gibi ayrıca toplumda dirençli bakteriyel suşların gelişmesini de önleyecektir.

Bu çalışmada, hastanemizin 1. Çocuk kliniğine akut alt solunum yolu enfeksiyonu ile başvuran ve hastalığın şiddetine göre gerek yatırılarak gerekse tedavi verilerek ayaktan takip edilen 5 yaş altındaki çocuk hastalarda Human Boca Virus insidansının saptanması için nazofarengeal sürüntü örneklerinde HBoV DNA'sı araştırılması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. BRONŞİYOLİT**

Bronşiyolit çocuklarda sık rastlanan, alt solunum yolunun, küçük hava yollarının enflamatuvar obstrüksiyonundan kaynaklanan; öksürük, hışıltı ve ekspiratuvar solunum sıkıntısına neden olan bir hastalıktır (10). Sık görülmesi, astıma benzemesi, tekrarlayan bronşiyolitlerin astım ile ilişkili olması ve süt çocukluğunda ciddi mortalite ve morbidite nedeni oluşturması hastalığın önemini arttırmaktadır (11).

#### **2.1.1. ETYOLOJİ**

Akut bronşiyolit, genelde viral bir hastalıktır. Bronşiyolit olgularının %50'sinden fazlasında etken respiratuvar sinsityal virus (RSV), daha az sıklıkta ise parainfluenza virusleri (parainfluenza 3 daha sık), adenovirus, mikoplazma ve başka respiratuvar viruslerdir. Rinoviruslar daha çok büyük çocuklarda rastlanan etkenlerdir. Bakteriler bronşiyolite neden olmazlarsa da bazen bronşiyolite sekonder olarak bakteriyel pnömoniler görülebilir (12).

#### **2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ**

Gelişmiş ülkelerde süt çocukları için önemli bir hospitalizasyon nedeni olan bronşiyolit, gelişmekte olan ülkelerde önemli bir ölüm nedenidir.

Bronşiyolit daha çok yaşamın ilk iki yılındaki çocukları etkilerse de, özellikle ilk altı ayda çocuklar daha sık bronşiyolite yakalanırlar. Yapılan bir çalışmaya göre bir yaşına dek olan çocukların %80'i en az bir kez RSV ile infekte olmakta, bu çocukların %40'ında bronşiyolit tablosu oluşmakta, %1'i hastaneye yatmakta ve % 0.1 'i de yoğun bakım tedavisi gerektirmektedir (11).

Viral solunum yolu infeksiyonlarının sık olduğu kış ayında bronşiyolit sıklığı da artmaktadır. Kış aylarında bronşiyolit büyük ölçüde RSV ile oluşurken, yazın ve erken sonbaharda rinoviruslar ve parainfluenza virusları sıklıkla bronşiyolit etkeni olabilmektedir. Toplu olarak birada yaşanan yerlerde, örneğin kalabalık ailelerde, kreşlerde ve çocuk yuvalarında bronşiyolite daha fazla rastlanmaktadır. Bronşiyolit hastanede yatan küçük çocuklar arasında hastane infeksiyonu olarak da sıklıkla karşımıza çıkabilir. Sigara dumanına maruz kalma, okula giden kardeş varlığı, düşük



sosyoekonomik düzey ve anne sütü almama gibi durumlar da bronşiyolite zemin hazırlayan etmenler arasında sayılabilir. Pasif sigara içiciliği de önemli bir risktir ve özellikle de annenin sigara içmesi bu riski daha da artırmaktadır. Anne ile geçirilen zamanın daha fazla olması sigaranın zararını arttırmakta ve annenin hamilelikte ya da sonrasında sigara içmesi çocuğun akciğer matürasyonunu ve daha sonra da akciğer fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir (14).

İki yaşından büyük atopik çocuklarda viral enfeksiyonlar ile hışıltı oluşması sık gözlenen bir bulgu olmasına karşın, iki yaşından küçüklerde atopi ile bronşiyolit arasındaki ilişki net değildir.

Erkek çocukların, muhtemelen akciğer fonksiyonlarındaki farklılık ve havayollarının relatif olarak daha dar olmaları nedeniyle bronşiyolite yatkınlıkları daha fazladır. Kentlerde, kırsal bölgelere göre bronşiyolite yakalanma riski daha fazladır (10).

Altta yalan pulmoner fonksiyonların durumu da önemlidir. Prematüre bebeklerde mekanik ventilasyon uygulananlarda, bronkopulmoner displazi gelişenlerde, ya da viral enfeksiyonlara duyarlılığın arttığı immün bozukluklarda viral etkenlerle ciddi bronşiyolit tablosunun oluşma riski artmaktadır.

### **2.1.3. FİZYOPATOLOJİ**

Enfekte olan tüm çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu gelişmemektedir. Bunda konağa özgü anatomik ve immünolojik faktörler büyük rol oynamaktadır. Havayolları dar ve solunum fonksiyonları bozuk olan çocuklarda hastalık daha kolay oluşmakta ve daha ciddi bir klinik tablo gelişmektedir. Küçük bronşiol duvarının kalınlaşması hava akımını önemli derecede etkiler, çünkü direnç bronşiyal pasajın çapının dördüncü kuvvetiyle ters orantılıdır. Küçük hava yollarındaki direnç inspirasyon ve ekspirasyonda artmıştır, ancak ekspirasyon sırasında havayolunun çapı daha küçük olduğundan sonuçta oluşan top subabı gibi respiratuvar obstrüksiyon erken dönemde hava tutulmasına ve aşırı havalanmaya sebep olur. Eğer obstrüksiyon tam ise ve içerde kalmış hava rezorbe olursa, atelektaziler de oluşabilir. Bronşiyolite neden olan virusler bronş epiteline yerleşerek birçok proinflamatuvar sitokin, kemokin ve medyatörün salınımını uyarmakta ve kompleks bir immun yanıtı yol açmaktadırlar. Atopik astımın aksine bronşiyolitte havayollarında interlökin-4 ve interlökin-5 ekspresyonu olmamakta, daha çok interferon gama oluşmaktadır (10). Ayrıca viruslere

bağlı olarak A ve B surfaktan proteinlerinin regülasyonunda da bir bozukluk oluşmakta ve bu da akciğer fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir.

Bronşiyolitın ilk 18-24 saatinde virusler bronş epitelini işgal ederek nekroza uğrattırır. Silyalar da dejenere olduğundan sekresyonların alt solunum yollarından yukarıya doğru iletilmesi bozulur. Öte yandan mukus üretimi de arttığından lümen içindeki sekresyonlar çoğalır ve submukoza ödemli bir hal alır. Sonuç olarak, hava yolundaki sekresyon, ödem ve nekrotik materyal yaygın obstrüksiyonlara neden olur.

Tüm bu fizyopatolojik mekanizmalar, küçük çocukların solunum yollarının daha dar, müköz bezlerinin göreceli olarak daha çok ve kollateral ventilasyonun yetersiz olması nedeniyle iki yaşından küçük çocuklarda daha kolay oluşmaktadır. Süt çocuklarının periferik havayolları erişkinlere oranla daha yüksek havayolu direncine sahiptirler ve bu nedenle minimal inflamatuvar değişiklikler bile bronşiyollerde ciddi daralmaya ve bunun sonucunda hışıltıya neden olabilmektedir (14).

Tüm bu süreç normal gaz alışverişini bozarak erken dönemde hipoksemiye ve ağır olgularda da bir süre sonra hiperkapniye yol açmaktadır.

#### **2.1.4. KLİNİK**

Klinik bulgular astım atağı ile büyük benzerlik gösterir. Bununla birlikte, çocukta ve ailenin başka bireylerinde viral bir üst solunum yolu infeksiyonunun diğer belirtilerinin de olması bronşiyolitın belli başlı özelliğidir.

Başlangıçta 3-5 gün kadar süren burun akıntısı, hapsirik ve hafif öksürükle giden bir üst solunum yolu infeksiyonu tabloya hakimdir. Azalmış iştah ve 38,5°C-39°C arası ateş eşlik edebilmesiyle beraber ateş normalin altında olabileceği gibi belirgin bir şekilde yükselmiş de olabilir (10). Bunun ardından hışıltı, ekspiryumda uzama, taşipne ile karakterize ekspiratuvar bir solunum güçlüğü gibi alt solunum yollarını ilgilendiren bulgular ortaya çıkar. Burun kanadı solunumu, interkostal ve subkostal çekilmeler gözlenir. Başlangıçta hışıltı ancak stetoskop ile duyulabilecek kadar az iken, giderek çıplak kulakla bile duyulabilir hale gelir ve eforla daha da belirgin hale gelir. Bu takipneik durum beslenmelerini engeller. Perküsyonla tüm toraks hipersonördür. Semptomlar 3 günde pik yapar, 7-10 gün içerisinde giderek azalır, öksürük ise haftalarca devam edebilir (14).

Takipnenin derecesi hipokseminin veya hiperkapninin derecesiyle her zaman korele değildir. Bu sebeple nabız oksimetresi kullanımı ve karbondioksitin invazif olmayan bir yöntemle tespiti gereklidir.

Özellikle preterm bebeklerde RSV ile apneler gelişebilir. İki aylıktan küçük bebekler, 35. gebelik haftasından önce doğanlar, bronkopulmoner displazisi ya da konjenital kalp hastalığı olanlar daha yüksek morbidite ve mortalite riski taşırlar. Pulmoner hipertansiyonu olanlar özellikle risklidirler.

Hastalığın şiddeti bazı klinik bulgulara göre skorlanabilir ve bu skora bağlı olarak hastalar hafif, orta ve ağır olarak değerlendirilebilir (Tablo I ve II).

Daha önce sağlıklı olan 6 aylıktan büyük çocuklarda hastalığın tipik seyri 2-5 gün kadardır, bundan sonraki günlerde belirtiler giderek hafifler, ama hışıltı daha günlerce sürebilir. Tekrarlayan bronşiyolit atağı olan hastalarda astıma bir yatkınlık bulunmaktadır.

**Tablo I:** Bronşiyolitli hastalarda klinik skorlama (15)

Skor	1	2	3
SS/dakika	30-45	46-60	>60
Hışıltı	Ekspiryum sonu	Tüm ekspiryum	Stetoskopsuz duyuluyor
Retraksiyon	İnterkostal	Supraklavikuler	Burun kanadı solunumu
Genel durum	Hafif huysuz	Huzursuz	Letarji, beslenememe

**Tablo II:** Bronşiyoliti olan hastalarda skorlama ve klinik bulgulara göre hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi

- **Hafif dereceli hastalık (1-3):** Ronkus var, retraksiyon yok.
- **Orta dereceli hastalık (4-8):** Takipne, retraksiyon, hışıltı var, siyanoz yok.
- **Ağır dereceli hastalık (9-12):** Siyanoz, hipoksi, apne, dehidratasyon, ciddi solunum sıkıntısı var.

### 2.1.5. TANI-AYIRICI TANI

Bronşiyolitinin tanısı büyük ölçüde klinik bulgulara dayanır. Burun akıntısı, hafif öksürük, bazen hafif ateş gibi viral üst solunum yolu hastalığı bulguları bronşiyolite

öncülük eder. Sıklıkla hastaların ailesinde viral solunum yolu infeksiyonu geçiren başka bireyler de vardır.

Akciğer grafisinde bilateral havalanma artışı, diyafragmanın aşağıya inmesi ve kostalar arasının açılmış olması tanıyı destekler. Bazen, özellikle sağ üst lobu ilgilendiren atelektaziler ve peribronşiyal infiltrasyonlar görülebilir. Lökosit sayısı genellikle normaldir ve lenfosit üstünlüğü gözlenir.

Etyolojik ajanı saptamak için rutin bir inceleme yapılması gereksizdir. Bazen nazokomiyal infeksiyonlarda bu tür bir inceleme gerekebilir. Virusun kültürde üretilmesi son derecede yavaş olduğundan kullanışlı bir yöntem değildir. RSV, influenza virusu, parainfluenza ve adenoviruslar için solunum yollarının salgılarında enzim immunoassay ve floresan antikor tekniği gibi hızlı viral diyagnostik testler yapılabilir (11).

Bronşiyolit ayırıcı tanısına başta gastroözofageal reflü, kistik fibroz, konjenital kalp anomalileri olmak üzere vasküler halka, trakeobronkomalazi, yabancı cisim aspirasyonu, konjenital bronş anomalileri, primer silyer diskinezi sendromu, bronkopulmoner displazi gibi pek çok farklı hastalık girebilir (10). Bununla birlikte özellikle tekrarlama gösterdiğinde bronşiyolit astım bronşiyaleden ayırt edilmesi önemlidir. İlk astım atağını geçiren bir süt çocuğunda tablo bronşiyolitle sıklıkla karışabilir. Viral infeksiyonun eşlik eden bulgularının olmaması, ailesel ya da kişisel atopik hastalık öyküsü ve hışıltının sık sık yinelemesi astım lehinedir. Çok araştırılmış olmasına karşın bronşiyolit ve astım bronşiyale arasındaki ilişki, henüz tam olarak açıklanamamaktadır.

### **2.1.6. TEDAVİ**

Bronşiyolit tedavisi büyük ölçüde semptomatik ve destekleyici önlemlerden oluşmaktadır. Hafif olgular evde tedavi edilirken orta ağırlıkta olan olguların bir kısmı ya da ağır derecede hastalığı olanlar hastanede ve hatta bazen yoğun bakım koşullarında tedavi edilmelidirler.

Bronşiyolitli bebeklerin çoğunluğu evlerinde alınabilecek bazı önlemlerle tedavi edilebilirler. Amaç beslenmenin düzenli olarak sürdürülebilmesi, ağızdan yeterli sıvı verilmesi ve çocuğun yakından takip edilerek ortaya çıkabilecek ateş ve solunum güçlüğü gibi belirtilerin erkenden saptanmasıdır. Hastaların sadece küçük bir bölümü için hastane tedavisi gereklidir. Klinik skoru 3'den büyük olan bronşiyolitliler, üç

aylıktan küçükler, gestasyonel yaşı <34 hafta olan bir yaşın altındaki bebekler ve altta yatan kardiyopulmoner bir hastalığı olanlar hastaneye sevk edilmelidirler. Tablo III'te hastaneye yatış kriterleri sunulmuştur. Kimi kez yoğun bakım ve mekanik ventilasyon gereksinimi doğacak kadar ciddi olgular olabilir.

**Tablo III:** Bronşiyolit olan çocuklarda hastaneye yatış kriterleri (15)

- üç aydan küçük bebekler,
- Altta yatan kardiyopulmoner hastalık,
- Ağır hastalık varlığı,
- Orta derecede hastalığı olanlarda poliklinikte verilen tedaviye yanıt yoksa,
- Atelektazinin varlığı.

Hastaneye yatan çocuklarda arteriyel oksijen saturasyonunun %92-93'ün üzerinde tutulmasına çalışılmalıdır; gerektiğinde humidifiye oksijen tedavisi yapılabilir. Hastalar hastanede pulse oksimetre ya da kan gazları takibi ile izlenebilir. Apne atakları, asidozu, hipoksisi olan bebekler yoğun bakımda mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından izlenmelidir.

Bronşiyolitte genellikle sıvı gereksinimi artmıştır, bununla birlikte aşırı hidrasyon uygunsuz ADH salınımına ve küçük bebeklerde kardiyak yüklenmeye yol açabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Özellikle konjenital bir kalp hastalığının varlığında pulmoner konjesyon kolaylıkla oluşabilir.

Rahat bir solunum için burun açık olmalıdır; gerektiğinde destek tedavisinin bir parçası olarak nazal serum fizyolojikle burun pasajının açık kalması sağlanmalıdır. Solunum hızının dakikada 60'dan fazla olduğu durumlarda bebek oral beslenmeyi tolere edemeyeceğinden kısa süreli olmak üzere oral beslenme kesilebilir (14).

**Semptomatik tedavi:** Beta-2 selektif adrenerjikler ve antikolinergik ilaçlar gibi bronkodilatatörler bronşiyolit tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Etkinlikleri konusunda tartışmalar olmakla birlikte bronkodilatatörler bronşiyolitte genellikle solunum işini azaltarak yararlı olmaktadır. Bazı çalışmalar genel olarak bronkodilatatörlerin bronşiyolitli bebeklerde 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 ya da bir

seferde 1-2 sıkım olacak şekilde inhaler formda uygun bir aracı cihazla verilebilir. Eğer hasta salbutamolden yarar görürse 4-6 saatte bir aynı dozda verilebilir. Bununla birlikte beta 2 mimetikler bazı hastalarda paradoksal bir bronkokonstriksiyona da yol açabilirler; ayrıca hospitalizasyon süresi ve sıklığı üzerine de belirgin bir etkileri yoktur. Rasemik epinefrinin diğerlerinden daha yararlı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (16,17). Antikolinergiklerin ise bronşiyolit tedavisinde etkinliği gösterilememiştir. Bununla birlikte ipratropium bromür yoğun bakım tedavisi gerektiren hastalarda nebülize olarak 6 saatte bir 250 mcg dozunda denenebilir.

Steroidlerin gerek inhale gerekse de sistemik formlarının bronşiyolit tedavisindeki yeri oldukça tartışmalıdır (18). Steroidler bronşiyolitte inflamatuvar değişiklikleri azaltmakla birlikte, viral replikasyonu ve virus atılım süresini artırmaktadır. Genel olarak plasebo kontrollü çalışmalarda steroidler ile semptom skorunda göreceli bir düzelme saptandığı ancak hastaneye yatış süresinin etkilenmediği bildirilmektedir. Yapılan bir meta-analizde semptom süresinde hafif bir kısalmaya, hastanede yatış süresi ve klinik skorda azalmaya neden olduğu bildirilmekteyse de steroidlerin bronşiyolitlerde kullanımı konusu henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (10-19). 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.

**Antiviral tedavi:** Süt çocuklarının ve küçük çocukların RSV enfeksiyonuna bağlı alt solunum yolu hastalıklarında kullanılabilecek tek antiviral ajan ribavirin'dir. Ribavirin virusun aktif replikasyonu sırasında etkili olduğundan, ilacı hastalığın erken fazında kullanmak doğru olur. Ribavirin, plasebo ile ya da ribavirin almayanlarla karşılaştırıldığında SaO<sub>2</sub>'nin artmasını, mekanik ventilasyon gereksinmesinin azalmasını, hospitalizasyon süresinin kısalmasını ve akciğer fonksiyonlarının düzelmesini sağlamaktadır. Ribavirine dirençli RSV suşları bildirilmemiştir. Ancak ribavirinin teratojenik etkisi ve konak DNA ve RNA'sında olumsuz etkileri olabileceği ileri sürülmektedir. Bundan ötürü bir virostatik olan bu pahalı ilacın kullanım alanı sınırlıdır. Pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği doğumsal kalp hastalığı ile birlikte olan bronşiyolitlerde, bronkopulmoner displazi ve kistik fibroz gibi kronik bir akciğer sorunu olanlarda, preterm bebeklerde ya da 6 haftalıktan küçük bebeklerde, altta yatan herhangi bir immun yetersizliği olanlarda ve çok ağır gidişli olgularda bronşiyolit tedavisinde ribavirin kullanılabilir (20).

RSV infeksiyonlu hastalarda ağır septisemi ve pnömoni gibi ciddi bakteriyel infeksiyonlara 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 nazokomiyal pnömoni riskini de artırabilir. Göğüs fizyoterapisinin yararı gösterilememiştir. Öksürük kesici ilaçların da bronşiyolit tedavisinde yeri yoktur. Interferon alfa ve A vitamini tedavilerinin etkinliği ise tartışmalıdır.

## 2.2. PNÖMONİ

Pnömoni; bakteriler ve viruslar gibi enfeksiyöz etkenlere yanıt olarak alveol ve interstisyumda gelişen bir inflamasyondur. Diğer enfeksiyöz etkenlerden fungus ve parazitler genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda saptanan pnömoni etkenidirler.

Bronkopnömoni; küçük bronşioler ve peribronşial alveollerin akut inflamasyonudur (21).

Toplum kökenli pnömoni (TKP), daha önce sağlıklı olan, yakınmalarının başlangıcından 14 gün öncesine kadar hastanede yatış öyküsü olmayan bir kişide, hastane dışında, günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömonidir (21). Çocukluk yaş grubunda görülen toplum kökenli pnömoniler, tüm yaş gruplarında görülen toplum kökenli pnömonilerin %37'sini oluşturur (22-24). Öksürük refleksinin zayıflaması, silier yapı ve fonksiyonlarda virusların neden olduğu değişiklikler sonucu mukosilier klirenste azalma ve yine virusların neden olduğu bakteriyel yapışmada artış gibi bazı mekanizmalar kolaylaştırıcı rol oynarak toplum kökenli pnömoni gelişimine zemin hazırlamaktadır (25).

### 2.2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Pnömoni, dünya genelinde çocukluk çağında morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir ve küresel bir çocuk sağlığı sorunudur. Kuzey Amerika ve Avrupa'da 5 yaş altı çocuklarda, yıllık pnömoni insidansı 1000'de 34-40 olgu iken, bu oran gelişmekte olan ülkelerde 10 kat daha fazladır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005 yılı raporuna göre, 5 yaş altında, her yıl gerçekleşen 10.5 milyon çocuk ölümünün %19'undan pnömoniler sorumludur. Yenidoğan döneminde görülen ölümlerin %10'undan sorumlu olan sepsis/pnömoni gibi nedenler de eklenecek olursa, 5 yaş altı çocuk ölümlerinin %29'u ya da yaklaşık 3 milyonu pnömoni nedeniyle gerçekleşmektedir (26).

Pnömoni tanımında klinisyenler arasında farklılıklar olmasına karşın, özellikle gelişmekte olan ülkelerde akut alt solunum yolu enfeksiyonu yerine de kullanılmaktadır. Akut alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE), tipik ve atipik pnömoni, bronşit, bronşiolit veya her üçünün herhangi bir bileşenini içeren ve sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılabilen bir terimdir. Dünyada her yıl 2 milyondan daha fazla çocuk pnömoni nedeniyle yaşamını kaybetmektedir, özellikle Afrika ve Asya ülkeleri gibi, 5 yaş altı çocuk ölümlerinin %70'inin gerçekleştiği ülkelerde, önlenemez çocuk ölümlerinin ikinci sıklıktaki nedeni pnömonidir. Pnömoni 5 yaş altı çocuk ölümlerinin %21 'inden sorumludur. Pnömoninin klinik gidişinde ve mikrobiyolojik etyolojisinde yaş, beslenme ve eşlik eden hastalıklar en önemli bir etkiye sahiptirler (27-38). Dünyada, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, alt solunum yolu enfeksiyonlarına zemin hazırlayan risk faktörleri Tablo IV'de gösterilmiştir.

**Tablo IV:** Alt solunum yolu enfeksiyonlarına zemin hazırlayan risk faktörleri (21)

- Yaş (2 yaşın altında olmak)
- Erkek cinsiyet
- Düşük doğum ağırlığı
- Prematürelilik
- Anne sütü ile beslenememe
- Malnütrisyon
- D vitamini eksikliği
- Düşük sosyoekonomik düzey
- Kalabalık yaşam koşulları (ailede birey sayısının fazla olması, kreş bakımı)
- İç ve dış ortam hava kirliliği (sigara içimi, vb)
- Yetersiz bağışıklanma (kızamık, boğmaca ve Hib aşısının yapılmaması)
- Altta yatan hastalık (doğumsal kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, diabetes mellitus, vb)
- Bağışıklık sistemini baskılayan hastalık ve kortikosteroid kullanımı



- Anne yaşı ve eğitim durumu
- Sağlık hizmetlerine ulaşım güçlüğü
- Kış mevsimi

Endüstrileşmiş ülkelerde pnömoni nedeniyle ölümler nadirdir (0.1/1000/yıl) ve sıklıkla *Streptococcus pneumoniae* bakteriyemisi ve sepsisine bağlıdır. Kötü beslenmenin yaygın ve sağlık hizmetine ulaşımın güç olduğu gelişmekte olan ülkelerde ise, çocukluk çağında, alt solunum yolu enfeksiyonları sadece çok sık görülmekle kalmaz, aynı zamanda ölümcül seyreder. Bu ülkelerde malnütrisyon ve sağlık hizmetine ulaşamama mortalitenin en önemli nedenleridir (27-38).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 1998 yılı verilerine göre 0 yaş grubunda bebek ölüm nedenlerinin %48.4'ünden pnömoniler sorumludur. 1-4 yaş grubunda bu oran %42.1'dir (39). Sağlık Bakanlığınca 2000 yılında yapılan 'Ulusal Hastalık Yüğü' çalışmasında, ulusal düzeyde, 0-14 yaş grubunda, alt solunum yolu enfeksiyonlarının en sık görülen 2. ölüm nedeni olduğu saptanmıştır. Alt solunum yolu enfeksiyonları bu yaş grubundaki tüm ölümlerin %14'ünden sorumlu bulunmuştur (40). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003 yılı verilerine göre, araştırmadan önceki iki hafta içinde, 5 yaş altı çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme yüzdesi %29 olarak saptanmıştır (41). Bu veriler ülkemizde özellikle 5 yaş altı çocuklarda başta pnömoniler olmak üzere akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

### 2.2.2. YAŞ VE ETİYOLOJİ

Pnömonilerde etken patojenlerin, toplumdan topluma, bölgeden bölgeye ve yaş gruplarına göre değişkenlik göstermesi, akılcı bir tedavi için olası etkenlerin bilinmesini gerektirir. Çocuklarda, özellikle alt solunum yolu enfeksiyonlarında, etken olan patojenlerin tanımlanması oldukça güçtür. Enfekte akciğer dokusundan direkt kültür tanıda altın standart olmasına karşın, örneklerin elde edilmesi invazif yöntemleri gerektirir. Bu nedenle genellikle nazofaringeal kültür, kan kültürü, seroloji ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi indirekt yöntemlere başvurulur. Bu yöntemler olası enfeksiyöz etkenleri tanımlamada ve gerçek prevalansı göstermede yetersiz kalmakta, olguların ancak %24-85'inde etiyolojik etkenler belirlenebilmektedir (42,43). Çocuklarda olası pnömoni etkenleri yaş gruplarına göre

farklılıklar gösterir. Küçük çocuklarda viral etkenler daha sık görülürken, büyük çocuklarda bakteriyel etkenler ön plandadır. Tablo V'de yaş gruplarına göre pnömoni etkenleri gösterilmiştir (44).

Grup B streptokok ve gram negatif enterik bakteriler yenidoğanda (doğumdan 20. güne kadar) en sık görülen patojenlerdir ve doğum sırasında anneden vertikal geçişle edinilirler. Bu etkenlerin yanı sıra *Listeria monositogenes*, Sitomegalovirus (CMV), Herpes simplex virus (HSV) bu dönemde görülen diğer pnömoni etkenleridir. 3 hafta-3 ay arası infantlarda pnömoninin nedeni genellikle bakteriyeldir ve *Streptococcus pneumoniae* en sık görülen patojendir. Ancak *Chlamydia trachomatis* ve *Bordetella pertussis* gibi atipik ajanlar da yenidoğan ve küçük infantlarda saptanan diğer pnömoni etkenidirler (21,23,27).

Çocuklarda TKP'lerin % 20-45'inden viral etkenler sorumludur. Dört aydan büyük infantlarda ve okul öncesi yaştaki çocuklarda, viral etkenler arasında, respiratuvar sinsityal virus (RSV) en sık (% 15-20) saptanan pnömoni etkenidir. Bunun yanı sıra influenza virus A ve B, parainfluenza virus, adenovirus, son yıllarda tanımlanan RSV benzeri klinik tabloya yol açan human metapneumovirus (HMPV)'da önemli viral pnömoni etkenleridir.

*S. pneumoniae* neonatal dönemden sonra tüm çocukluk yaş grubunda TKP'nin en sık görülen bakteriyel nedenidir. Çocuklarda TKP etiyolojisinin %27-44'ünden *S.pneumoniae* sorumludur. *Haemophilus influenzae* tip B (Hib) ve *Moraxella catarrhalis*, genellikle beş yaş altı çocuklarda görülen diğer bakteriyel pnömoni etkenleridir. Endüstrileşmiş ülkelerde, ulusal düzeyde gerçekleştirilen Hib aşılama-sından sonra, Hib'in neden olduğu pnömoni insidansında önemli ölçüde azalma gerçekleşmesine rağmen, gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda Hib halen önemli bir pnömoni etkenidir (21,24).

*Staphylococcus aureus* sıklıkla infantlarda (<1 yaş) pnömoni etkeni iken, büyük çocuklarda özellikle influenza enfeksiyonundan sonra hastalığa neden olur (21,24). Son yıllarda özellikle endüstrileşmiş ülkelerde 7 valanlı konjuge pnömokok aşı uygulamasından sonra *S. pneumoniae* prevalansı %66'dan %27'ye inerken, *S. aureus* prevalansı %18'den %60'a çıkmış, toplum kökenli metisilin-dirençli *S. aureus*'un neden olduğu pnömoni ve plevral ampiyemi de içeren enfeksiyonlar %78 gibi oranlara ulaşmıştır (45,46).

Beş yaş ve üzerindeki çocuklarla, adölesanlarda, 'Atipik' patojenlerden *Mycoplasma pneumoniae* (%4-39) ve *Chlamydia pneumoniae* (%0-20), *S. pneumoniae*'den sonra TKP'nin en sık saptanan etkenleridir (44).

*Bordetella pertussis*, özellikle aşısız TKP tanısı almış bütün çocuklarda düşünülmelidir. *Mycobacterium tuberculosis* özellikle tüberküloz enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu ülkelerde, yüksek riskli gruplarda TKP'a neden olan spesifik pnömoni etkenidir (21).

Çocukluk çağı pnömonilerinde ciddi oranda olgu, çifte bakteriyel (%0-14), çifte viral (%0-14) ve karma viral-bakteriyel (%3-30) enfeksiyona sahiptir. Bu durum, solunum yolu virüslerinin hava yolunda bakteri kolonizasyonuna uygun bir ortam hazırladığı yolundaki gözlemleri doğrulamaktadır. Karma viral-bakteriyel enfeksiyonların özellikle enfeksiyonlarının yaygın olduğu 2 yaş altındaki çocuklarda sık görülmesi, bunların eşlik eden bakteriyel enfeksiyonlarda destekleyici rol oynadıklarını göstermektedir (47).

**Tablo V:** Toplum Kökenli Pnömonilerde Yaşa Göre Etkenler (44)

<b>YAŞ</b>	<b>ETKENLER</b>
<b>0-3 hafta</b>	Grup B streptokoklar, Gram negatif bakteriler ( <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> ), Viruslar (CMV, HSV), <i>L. monocytogenes</i> , anaerob bakteriler
<b>3 hafta- 3 ay</b>	<i>Chlamydia trachomatis</i> , Virusler (RSV, parainfluenza, influenza, adenovirus, CMV), <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>4ay - 5 yaş</b>	Viruslar (RSV, parainfluenza, influenza, adenovirus, rhinovirus, kızamık, VZV), <i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>M.Pneumoniae</i> , <i>C.Pneumoniae</i> , <i>S.aureus</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>S.pyogenes</i> , <i>B. pertussis</i>
<b>5-9 yaş</b>	<i>S.pneumoniae</i> , <i>M.pneumoniae</i> , <i>C.pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>S. aureus</i> , Viruslar (adenovirus, EBV, influenza, parainfluenza)
<b>10 yaş ve üzeri</b>	<i>M.pneumoniae</i> , <i>C.pneumoniae</i> , <i>S.pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

### 2.2.3. KLİNİK

#### **Yenidoğan Pnömonileri**

Yenidoğan bebeklerde yaşamın ilk birkaç saatinde B grubu streptokoklar (GBS), *Listeria monocytogenes* veya başta *Escherichia coli* olmak üzere gram (-) basillere bağlı bakteriyel pnömoniler solunum güçlüğü bulguları ile karşımıza gelirler. Genellikle klinik tabloya sepsis bulguları hakimdir. Bu dönemde bakteriyel pnömonileri hiyalen membran hastalığından veya yenidoğanın geçici takipnesinden ayırt etmek olası değildir. Yenidoğanda solunum güçlüğü (respiratuvar distres) aksi kanıtlanana kadar bakteriyel pnömoni olarak kabul edilmelidir. Klinik tabloya koryoamniyotisin eşlik ettiği olgularda etken olarak GBS, *Escherichia coli* düşünülmelidir. Bu mikroorganizmalarla enfekte bebekler genellikle prematüredirler ve solunum güçlüğü bulguları çok erken dönemde başlar. Küçük infantlar, özellikle prematürel akut pnömoni sırasında apne atakları gösterebilirler (25, 48).

#### **Bakteriyel (Tipik) Pnömoniler**

Bakteriler ağır ve komplike pnömonilerin en önemli nedenidir. Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*'un neden olduğu bakteriyel pnömoniler yaşamı tehdit eden ağır pnömonilere neden olurlar (21, 25, 48).

Çocuklarda başta pnömokokkal pnömoni olmak üzere bakteriyel pnömoniler, genellikle ani gelişen yüksek ateş, takipne ve balgamlı öksürükle başlar. Hastalarda genellikle viral hastalığı düşündürecek prodromal belirtiler (farenjit, rinore, diare, vb) yoktur. Ancak bazı olgularda klinik tablo hafif viral bir enfeksiyonu izleyerek de gelişebilir. Ağır hastalık tablosu ve plevral effüzyon olmadıkça solunum güçlüğü bulguları ve hipoksemi olmayabilir ya da hafif olarak bulunabilir. Parapnömonik effüzyon varlığında gelişen, tek taraflı ve soluk almakla artan göğüs ağrısı bakteriyel pnömonilerin önemli belirtisidir. Genellikle büyük çocuklarda saptanır. Bakteriyel pnömonili infantlarda, sistemik toksisite bulguları (azalmış periferik perfüzyon, laterji, taşikardi) ve göğüs duvarında çekilmeler önemli klinik özelliklerdir.

Stafilokokkal pnömoniler bir yaş altındaki infantlarda %70, üç ayın altındaki infantlarda %30 oranında saptanırken, büyük çocuklarda stafilokokkal pnömonilere genellikle influenza enfeksiyonlarından sonra rastlanır. Stafilokokkal pnömoniler nadir

görülmesine karşın ciddi klinik tablolara yol açar. Hızlı ilerleyen nekrotizan pnömonilere neden olur (21,25,48).

Grup A streptokokların yol açtığı pnömoniler ise suçiçeği, kızamık ve influenza gibi viral enfeksiyonlardan sonra görülür. Klinik tablo pnömokokkal pnömoniye taklid eder (21,47).

### **Bakteriyel (Atipik) Pnömoniler**

M. pneumoniae enfeksiyonunda sıklıkla başağrısı, miyalji, fotofobiyi takiben şiddetli kuru bir öksürük gelişir. Gastrointestinal belirtiler hastalarda saptanan diğer önemli belirtiler arasında yer alırken, burun akıntısı görülmez. Hafif ateş, artralji, deri döküntüsü görülen diğer belirtilerdendir. Bütün bu gürültülü klinik tabloya rağmen hastaların genel durumları iyidir. Hemolitik anemi, Steven-Johnson sendromu gibi akciğer dışı organ tutulumları mikoplazma enfeksiyonunu düşündürür, orak hücre anemisi olanlarda mikoplazma ağır enfeksiyonlara neden olur. M. Pneumoniae, C. Pneumoniae ve adenovirus enfeksiyonları büyük çocuklarda bakteriyel pnömoniye taklid eden ağır klinik tablolara neden olabilirler. C. Pneumoniae'nın etken olduğu toplum kökenli pnömoniler genellikle farenjit ile başlar, ses kısıklığı, kuru öksürük ve yüksek ateş bu belirtileri izler.

Afebril, nontoksik ve boğmaca benzeri kuru öksürüğü olan üç hafta ile üç ay arasındaki infantlarda Chlamydia trachomatis enfeksiyonundan kuşulanılmalıdır. Fizik muayenede hışıltıdan çok raller bulunur. Hastaların %50'sinde yenidoğan döneminde konjunktivit öyküsü vardır. Periferik eozinofilik pleositoz ve yüksek IgM düzeyleri hastalığın karakteristik bulgularındandır (21,25,48).

### **Viral Pnömoniler**

Genellikle çocuklarda ya da aile üyelerinde viral üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) öyküsü vardır. Hastalık viral ÜSYE'nunu izleyerek gelişir. Hastalarda viral enfeksiyonla ilişkili belirtiler (farenjit, rinore, diare, vb) bulunur. Genel durum iyidir ve toksik görünüm yoktur. Küçük infantlarda belirgin hipoksi ve hışıltı vardır.

Viral, mikoplazmal ve klamidyal pnömonilerde hışıltı önemli bir belirti ve bulgu iken, primer bakteriyel pnömonilerde hışıltı saptanmaz. Ancak pnömokokkal ve stafilokokkal pnömoni ile birlikte eş zamanlı adenoviral enfeksiyonu olan hastalarda hışıltı belirgin olabilir (21,25,48).

#### 2.2.4. TANI

Çocukluk çağındaki önemine karşın pnömonilerin tanımı ve tanısı halen tartışmalıdır. Pnömoni; akciğer grafisinde infiltrasyonların varlığı ya da klinik belirti ve bulgularla tanımlanabilir. Ateş ve/veya akut solunumsal belirtilerle birlikte parankimal tutulum, pnömoni tablosunun en tipik özellikleridir (24,25). Özellikle küçük bebeklerde, pnömoni ve bronşiyolit tabloları arasında çakışma vardır. Tanı klinik, radyolojik veya mikrobiyolojik temelde ya da bunların bileşeninde yapılmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü, Çocuk Hastalıklarında Bütünleşik Tedavi Programında pnömoni tanısı için takipne, göğüs duvarında çekilme, ve siyanoz gibi klinik bulguların kullanımını önermektedir (21,24,25,48).

Hastalık klinik olarak hafif bir klinik tablodan ciddi yaşamı tehdit eden ağır klinik tablolara kadar büyük bir çeşitlilik gösterir. Ancak genellikle üst solunum yolu viral enfeksiyonlarını izleyen hafif bir klinik tablo hakimdir.

Çocukluk çağında, birinci basamakta ayaktan tedavi edilen hastalarda, TKP tanısı başlıca klinik bulgulara göre temellendirilir. Birinci basamakta ayaktan tedavi edilen hastalarda tanısal amaçla laboratuvar araştırması yapma endikasyonu yoktur (44).

Çocukluk çağında iki aydan büyük, klinik olarak hafif pnömoni tanısına sahip ve ayaktan tedavi edilecek hastalarda göğüs radyografisinin tanısal değerlendirmede yeri yoktur. Ancak hastane koşullarında yatarak tedavi edilmesi gereken ve klinik olarak pnömoni düşünülen hastalarda, tanı radyolojik olarak doğrulanmalıdır. Ayrıca, kuşkulu klinik bulguları olan, uzamış ya da yineleyen, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen hastalarda ve plevral effüzyon gibi komplikasyon olasılığının olduğu durumlarda da göğüs radyografisi istenmelidir (44). Alt solunum yolu enfeksiyonu bulunan çocuklarda, göğüs radyografisinde, hiler genişleme ve perihiler dansite artışı yaygın görülen bulgular olduğundan, grafide infiltrasyon saptanmadıkça pnömoni tanısı konulmamalıdır (47).

Ağır ve çok ağır klinik bulguları olan ve hastaneye yatırılan pnömonili çocuk hastalarla, komplike klinik gidişi olan hastalarda ve salgınlarda, etken mikroorganizmanın belirlenmesi amacıyla özgül mikrobiyolojik incelemeler yapılmalıdır (23).

Tanısal örnek almada, bronkoskopi ile bronkoalveolar lavaj (BAL), bilgisayarlı tomografi ya da ultrasonografi eşliğinde tutulan akciğer dokusundan perkütan ince

iğne aspirasyonu ve torakoskopi ya da torakotomi yöntemi ile açık akciğer biyopsisi gibi invazif yöntemlere, yalnızca hastalığın çok şiddetli seyrettiği olgularla, ampirik tedaviye rağmen durumu kötüleşen özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda başvurulur (25).

Çocuklarda pnömoniye neden olan etkenler ile belirti ve bulguların yaş gruplarına göre değişen çeşitliliği hastalığın tanısında güçlükler oluşturmaktadır. Klinik değerlendirmede çocuğun yaşı, aşılanma durumunu, bakıldığı ortam, hastaneye yatış öyküsü, altta yatan hastalık varlığı (kardiak, pulmoner, immünolojik, nöromuskuler) ve antibiyotik kullanımını içeren geniş bir öykü alınmalıdır. Fizik muayenede, çocuğun genel durumu, bilinç düzeyi, hipoksi ve dehidratasyon varlığı, özellikle küçük çocuklarda toksik görünüm, solunum hızı, vücut ısısı, göğüste çekilmeler, burun kanadı solunumu değerlendirilmelidir (44).

Çocuklarda pnömoni tanısını düşündüren en kuvvetli belirtiler ateş ve öksürükle birlikte takipnenin varlığıdır. Takipne, alt solunum yolu enfeksiyonlarını üst solunum yolu enfeksiyonlarından ayıran en temel bulgudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün yaşa göre takipne ölçütleri tablo VI'da gösterilmiştir (44). Takipneyi değerlendirirken çocuk sakin olmalı ve tam bir dakikalık sayım yapılmalıdır. Vücut ısısının her 1°C artışı solunum hızında dakikada 3- 4 (ort. 2.5) soluk artışa neden olur (25).

Çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında, takipne, dispne, göğüs duvarında çekilmeler (interkostal, subkostal veya suprasternal), burun kanatlarının solunuma katılımı, hırıltı ve siyanoz gibi solunum güçlüğü (respiratuvar distres) bulgularının varlığı, ateş veya öksürüğe göre, daha özgül klinik bulgulardır.

**Tablo VI:** DSÖ'nün önerdiği yaşa göre normal solunum sayıları ve taşipne ölçütleri

<b>YAŞ</b>	<b>NORMAL SOLUNUM HIZI (solunum hızı/dakika)</b>	<b>TAŞİPNE SINIRI (solunum hızı/dakika)</b>
<b>&lt;2 ay</b>	40-60	60
<b>3 -11 ay</b>	25-40	50
<b>1 -5 yaş</b>	20-30	40
<b>&gt;5 yaş</b>	15-25	30

Beş yaşından küçük, üç günden daha uzun süredir belirtileri olan çocuklarda, radyolojik olarak doğrulanmış pnömonilerde, diğer klinik belirtilere göre, DSÖ'nün tanımladığı yaşa göre takipne ölçütlerinin pnömoni tanısında duyarlılığı %74 ve özgüllüğü %67 olarak bildirilmiştir. Ancak hastalığın erken döneminde (<3 gün) her ikisinde tanısal özgüllüğü ve duyarlılığı düşüktür.

İnfantlarda, istirahatte, solunum hızının >50 soluk/dk olduğu durumlarda takipnenin pnömoni tanısını koymada duyarlılığı %59-79 arasında değişir (49). 12-36 ay arasında solunum hızının 40 soluk/dk'dan yüksek olması pnömoninin önemli bir tanısal göstergesidir. Ancak 36 aydan büyük çocuklarda takipne ve göğüste çekilme pnömoni tanısı için duyarlı bulgular değildir. Bu yaş grubunda solunum hızı 40 soluk/dk'dan daha az olan çocuklarda da pnömoni saptanabilir. Yine bu yaş grubunda fizik muayenede saptanan raller ve bronşiyal solunum sesinin tanısal duyarlılığı %75 ve özgüllüğü %57 olarak bildirilmiştir. Üç yaşından küçük çocuklarda göğüste çekilmelerle birlikte ateş >38.5 °C ve solunum hızı >50 soluk/dk ise tanıda bakteriyel pnömoni mutlaka düşünülmelidir (23). Büyük çocuklarda pnömoni tanısı koymada, solunum güçlüğü bulguları, solunum sayısından çok daha değerli klinik bulgulardır (25).

Hışıltı, infant ve çocuklarda hastalığın şiddetini belirlemede değerli bir klinik bulgu değildir. Hışıltı mikoplazmal pnömonilerde %30 oranında saptanır. Bu oran büyük çocuklarda daha sıktır. Bu nedenle mikoplazmal pnömoni radyolojik olarak doğrulanmamışsa astımla karışabilir. Okul öncesi dönemdeki çocuklarda hışıltı varlığı bakteriyel pnömoni tanısını dışlatan değerli bir bulgudur (25).

Büyük çocuklarda ve adölesanlarda, ateş, titreme, prodüktif öksürük, göğüs ağrısı ve karın ağrısı (diyafragmatik plevranın tutulumu) bakteriyel pnömoniyi düşündüren en önemli klinik bulgulardır. Fizik muayenede raller, bronşiyal sesler, perküsyonda matite, vokal fremitus artışı ve plevral sürtünme sesi gibi bulgular bulunabilir. Genellikle bronşiyal solunum sesi ve plevral effüzyon hastalığın başlangıcında saptanmaz. Ciddi bakteriyel pnömoniler, 38.5°C üzerinde ateş, göğüste çekilme, takipne ile karşımıza çıkar. Pnömonide, solunum sayısından çok solunum güçlüğü bulgularının varlığı tanı koydurucudur. Ancak fizik muayenede takipnenin bulunmaması pnömoni tanısını dışlatan en değerli bulgudur (23,25,49).



İnfantlar ve küçük çocuklar, pnömoninin klasik klinik bulguları olmaksızın ateş, uykuya eğilim, beslenme güçlüğü, huzursuzluk, kusma, diyare gibi belirtilerle karşımıza gelebilirler. Yüksek ateş infant ve çocuklarda, önemli bir tanısal klinik bulgudur (25,44).

Dehidratasyonlu çocuklarda anormal oskültasyon bulguları olmayabilir. Ayrıca hastalığın tanısında, gözlemlenen bulgular, dinleme bulgularından daha değerlidir Fizik muayenede kalpte üfürüm, parmaklarda çomaklaşma gibi bulguların varlığı altta yatan kardiyak veya pulmoner hastalığı düşündürülebilir.

Odağı saptanamamış ateş, göğüs ve karın ağrısı, veya sistemik sepsis gibi pnömoninin nadir prezantasyonları da tanıda akılda tutulmalıdır (23,25).

Toplum kökenli pnömoni tanısına sahip çocuklarda hastalık hafif bir klinik tablodan, yaşamı tehdit eden ağır pnömoni tablosuna kadar geniş bir klinik çeşitlilik gösterir. Toplum kökenli pnömoni tanısı alan infant ve çocuklarda, pnömoninin klinik olarak sınıflandırılması ve hastalığın şiddetinin yaşa göre derecelendirilmesi Tablo VII ve Tablo VIII'de gösterilmiştir (44).

**Tablo VII:** Pnömoninin klinik sınıflandırması

	<b>Pnömoni</b>	<b>Ağır Pnömoni</b>	<b>Çok Ağır Pnömoni</b>
<b>Mental Durum</b>	Normal	Uykuya eğilim olabilir	Letarji/konfüzyon Ağrılı uyaranlara yanıtsızlık
<b>Renk</b>	Normal	Soluk	Siyanotik
<b>Solunum Hızı</b>	Takipneik	Takipneik	Takipneik-Apneik
<b>Göğüste Çekilme</b>	Yok	Var	Var
<b>Dehidratasyon</b>	Yok	Olabilir	Var(şok bulguları olabilir)
<b>İnleme</b>	Yok	Olabilir	Var

**Tablo VIII:** Pnömoninin şiddetinin yaşa göre derecelendirilmesi

	<b>Hafif</b>	<b>Ağır</b>
<b>İnfant</b>	Ateş <38.5 °C SS <50 soluk/dk Hafif çekilme Oral beslenir	Ateş >38.5 °C SS >70 soluk/dk Orta ve ağır derecede çekilme Burun kanadı solunumu Siyanoz İntermittant apne Hırıltılı solunum Beslenemez
<b>Büyük Çocuk</b>	Ateş <38.5 °C SS <50 soluk/dk Hafif solunum güçlüğü Kusma yok	Ateş >38.5 °C SS >50 soluk/dk Ciddi solunum güçlüğü Burun kanadı solunumu Siyanoz Hırıltılı solunum Dehidratasyon bulguları

Hastalığın şiddetini belirlemede, 1 yaşın altındaki infantlarda, solunum hızı son derece değerli bir bulgudur. Bu yaş grubunda solunum sayısı >70 soluk/dk ise bu değer hipoksemi göstermedeki duyarlılığı %63 ve özgülüğü %89'dur. Aynı çalışmada, düşük oksijen saturasyonuna sahip pnömonili çocukların, oksijenizasyonu daha iyi olan çocuklara göre mortalite risklerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Nabız oksimetresinde oksijen saturasyonunun (SaO<sub>2</sub>) %92'nin altında olması ve siyanoz, solunum güçlüğü, intermittant apne, hırıltı ve ağızdan beslenememe ağır hastalığın diğer klinik bulgularıdır (25).

Hastalığın şiddetini belirlemede, daha büyük çocuklarda, solunum sayısının > 50 soluk/dk olması, SaO<sub>2</sub> 5 %92 ve siyanoz, solunum güçlüğü, hırıltı, dehidratasyon bulguları önemli ölçütlerdir.

Hastanede yatırılarak izlenen hastalarda SaO<sub>2</sub> >%92 sürdürülemezse, hasta şokta ise, ciddi solunum güçlüğü bulguları ve/veya arteriel kanda karbondioksit basıncında (PaCO<sub>2</sub>) artış varsa, tekrarlayan apneler, düzensiz yüzeysel solunum bulunuyorsa bu hastalar yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir.

## **Radyolojik Tanı**

Ateş ve solunumsal belirtileri olan çocukları değerlendirmede göğüs radyografisi sıklıkla kullanılan bir tanısal yöntemdir. Ancak ayaktan tedavi edilen pnömonili çocuklarda göğüs radyografisi klinik sonucu değiştirici bir rol oynamaz.

Toplum kökenli pnömonilerde göğüs radyolojisi etkeni tahminde kullanılmamalı ancak klinik tanı radyolojik olarak doğrulanmalıdır. Bakteriyel ve viral pnömonilerin ayırımında radyolojik özellikler güvenilir değildir. Lober infiltrasyon, piyojenik bakteriyel etyoloji için özgül ancak duyarlı değildir. Lober pnömoni çoğunlukla pnömokok kaynaklıdır. Ancak birçok pnömokokal pnömonide lobar konsolidasyon görülmeyebilir. Günlük klinik uygulamada, hava bronkogramı varlığında ya da hava bronkogramı olmaksızın alveoler (veya lobar) infiltrasyonlar pnömokoksik pnömoni gibi tipik bir bakteriyel pnömoni kanıtı, interstisyel infiltrasyonlar ise, viral ya da mikoplazma ve klamidy gibi atipik bir bakteriyel pnömoni kanıtı olarak değerlendirilir. Hem lobar konsolidasyon hem de interstisyel infiltrasyonlar tüm enfeksiyon tiplerinde (viral, bakteriyel, viral-bakteriyel) saptanabilir (25,50).

Tipik bilateral simetrik peribronşiyal opasiteler, küçük hava yollarının diffüz olarak daralmasına bağlı havalanma artışı (hiperinflasyon), ve subsegmental atelettaziler viral pnömoninin radyolojik bulgularıdır. Chlamydia pneumonia ve M.pneumonia'nın klasik radyolojik görünümü 'yuvarlak' pnömoni özelliğinde olmasıdır (51).

M.pneumonia ve virüsler bronş ağacının dallan boyunca diffüz olarak yayılarak bronkopnömonik infiltrasyona da neden olabilirler. Ancak benzer radyolojik görünüm pnömokokkal pnömonide de saptanabilir. Pnömatosel, kavitasyon, geniş plevral effüzyon ve nekrotizan pnömoni varlığı bakteriyel etyolojiyi düşündürür. Plevral effüzyonlar nadiren mikoplazmal ve viral enfeksiyonlarda görülmesine rağmen, özellikle S.pneumonia ve S.aureus gibi bakteriyel etkenlerle ilişkilidir. Ciddi mediastinal/hiler lenfadenopati mikobakteriyel ve fungal ajanları düşündürmelidir (25,48).

Üç ayın altında ateş ve takipnesi olan infantlarda radyolojik olarak pnömoni saptamanın duyarlılığı %45, özgüllüğü %92 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle sadece solunum güçlüğü bulguları olan, febril infantlardan göğüs radyografisi istenmelidir (52). Beş yaşın altında, klasik bronşiyolit bulguları olmayan, beyaz küre sayısı  $>20.000/\text{mm}^3$ , ateş  $>39\text{ }^\circ\text{C}$  ve belirgin bir ateş odağı gösterilemeyen çocuklarda da göğüs radyografisi pnömoni tanısında değerli bir tanısal yöntemdir. Bu grup hastalarda

yüksek-rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi gibi daha etkin görüntüleme yöntemlerine gereksinim olabileceği de bildirilmektedir.

Klinik olarak akut bronşiyolit tanısı almış infantlarda, göğüs radyolojisi (%25'inde yama tarzında kollaps vardır) tedaviyi değiştirmez. Bu nedenle akut bronşiyolitli infantlarda entübasyon gereksinimi ve altta yatan pulmoner ya da kardiyak bir hastalık yoksa göğüs radyografisi istenmemelidir. Altı ayın altındaki RSV ile enfekte infantlarda, lobar ya da segmental konsolidasyon olabileceği de unutulmamalıdır (25).

Tedaviden sonra fizik muayene bulguları normal, komplikasyon gelişmemiş, asemptomatik çocuklarda kontrol göğüs radyografisi gereksizdir ve hiçbir değeri yoktur. Hastalık düzelme eğilimi göstermezse, ampiyem gibi bir komplikasyondan şüpheleniliyorsa, lobar kollaps varsa, belirgin yuvarlak infiltrasyonu olanlarda tümör kitlelerini dışlamak için, tekrarlayan göğüs radyografileri veya kompüterize tomografi gerekebilir (25).

### **Mikrobiyolojik Tanı**

#### **1. Bakteriyel Pnömoniler**

**a. Gram boyama:** Pnömoni tanısı almış 5 yaşından küçük çocuklardan, gram boyama ve kültür için, genellikle yutmaları nedeniyle iyi bir balgam örneği alınamaz. Ancak 10 yaşından daha büyük çocuklar ve adölesanlardan iyi bir balgam örneği elde edilebilir. Genellikle iyi bir balgam örneğinde mikroskopta küçük büyütmede > 25 polimorf nüveli lökosit, < 10 epitel hücresi bulunmalıdır. İyi bir balgam örneğinin gram boyamasında saptanan alana hakim mikroorganizmanın ve/veya intrasellüler mikroorganizmanın bulunması etyolojiden sorumlu ajan olduğunu düşündürür. Gram boyada immersiyonla, her alanda, > 10 gram pozitif diplokok bulunması ya da hakim floranın gram pozitif diplokoklardan oluşmasının pnömokokları yansıtmada %85 özgüllük, %62 duyarlık gösterdiği bildirilmiştir (25).

**b. Kan kültürü:** Yenidoğan döneminden sonra çocuklarda bakteriyemi insidansı çok düşüktür. Pnömonili çocuklarda kan kültürü pozitifliği tanıyı doğrulayan bir test olmasına karşın, pnömönide bakteriyemi oranı %10'un altındadır. Ancak bakteriyel pnömoni düşünülen bütün ateşli hastalardan kan kültürü alınmalıdır. Parapnömonik effüzyon ve ampiyem gibi komplikasyon gelişen pnömonili olgularda kan kültürü pozitifliği % 16-36 gibi daha yüksek oranlardadır (53).

**c. Nazofaringeal kültür:** Nazofaringeal sürüntü örneklerinde üreyen bakteriyel mikroorganizmalar genellikle nazofaringeal taşıyıcılığı (örn. S.pneumoniae, kapsüllü

H.influenzae ve M.catarrhalis) ya da kolonizasyonu yansıttıklarından, alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan etyolojik ajanları doğru olarak göstermezler. Bu nedenle alt solunum yolu enfeksiyonlarında nazofaringeal kültür alma endikasyonu yoktur. Endotrakeal ya da trakeostomi tüpü yoluyla elde edilen trakeal sekresyonlarda üreyen bakteriyel ajanların alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan etkenleri yansıtip yansıtmadığı tartışmalıdır. Oysa trakeal ve nazofaringeal aspiratlarda virus ve diğer atipik patojenlerin saptanması hastalığın tanısında ve antibiyotik tedavisine karar vermede daha değerlidir (24,25).

**d. Plevral sıvı incelemesi:** Minimal parapnömonik effüzyona sahip hastalar dışında, önemli ölçüde plevral effüzyona sahip hastalardan hem tanı ve hem de tedavi amacıyla torasentez yapılmalıdır. Plevral sıvı kültür için çok iyi bir örnektir. Ancak plevral sıvı kültürü hastaların %20'sinden azında pozitifdir. Uygun antibiyotik tedavisi altındaki hastalarda, tedavi sürecinde plevral effüzyon saptanırsa, bu durumda sıvı steril olacağından, özellikle S.pneumoniae ve H.influenzae için, örneklerde antijen arayan incelemeler tanıda daha değerlidir. Plevral sıvı örneklerinde, aynı zamanda hücre sayımı, gram/giemza boyama, biyokimyasal değerlendirme, bakteriyel antijen ve PH tayini yapılmalıdır (53).

**e. Serolojik tanı:** Toplum kökenli pnömoni etiyojisine yönelik olarak, solunum yolu ve idrar örneklerinde viral ve bakteriyel antijen arayan testler ile, serum örneklerinde viral ve bakteriyel antikor, ya da immün (antijen-antikor) kompleks arayan testler kullanılır. Serum ya da idrarda antijen, antikor ya da pnömokokkal immün komplekslerin varlığından, klinik hastalık, subklinik hastalık, taşıyıcılığa bağlı enfeksiyon ya da tek başına taşıyıcılık sorumlu olabilir. Ayrıca enfeksiyon sadece akciğerlerde değil, akciğerler dışında örneğin sinüslerde ya da kulakta da bulunabilir (47). Üst solunum yolu örneklerinde bakteriyel antijen saptanması TKP'in etiyojisini değil yalnızca taşıyıcılığı gösterir.

İdrar antijen testlerinin (örn: Pnömokokal idrar antijen) özgüllüğü çocuklarda çok düşüktür ve bu nedenle tanıda sınırlı bir değere sahiptir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada, idrar antijenüri varlığı asemptomatik çocuklarda %4, akut otitis mediada %16 ve akut alt solunum yolu enfeksiyonlarında %24 saptanmıştır (54).

Bakteriyel pnömonilerde tek bir testin tanı koymada duyarlılığı ve özgüllüğü yeterli değildir. Bu nedenle mikrobiyolojik tanıda birden fazla test kullanılır.

Günümüzde kullanılan testler özellikle çok küçük infantlarda zayıf tanısal değere sahiptir (25).

## **2. Viral Pnömoniler**

Respiratuvar sinsityal virus (RSV), parainfluenza tip 1, 2 ve 3, influenza tip A ve B, ve adenoviruslar için de hızlı antijen (Ag) testleri mevcuttur. 18 ay altındaki çocuklarda nazofaringeal aspiratlarda veya nazal yıkantı suyunda yapılan hızlı antijen testleri viral pnömonideki etyolojiyi saptamada yüksek özgüllüğe sahiptir (23). Bu testlerin duyarlılığı özellikle küçük infantlarda %80'e ulaşır. Enfeksiyon çift serum örneğinde antikor titrasyonun yükselmesi ile doğrulansa dahi nazofaringeal aspiratlarda viral kültür yapılmalıdır (25).

## **3. Mycoplasma pneumoniae**

Kompleman fiksasyon testi, çift serum örneğinde IgG fitresinde artışın gösterilmesi tanıda altın standarttır. Ancak hastalığın ikinci haftasında serumda IgM tayini yapılabilir. Soğuk aglutininler akut dönemde tanıda kullanılabilir. Ancak testin tanısal değeri düşüktür (25).

## **4. Chlamydia pneumoniae**

Chlamydia türlerini saptamada da serolojik testler kullanılabilir. Ancak serolojik testler genellikle sadece retrospektif tanı sağlarlar ve bireysel hastalardan çok salgın sırasında etkenin belirlenmesinde faydalıdır.

Mycoplasma ve Chlamydia türlerini saptamak için kültür önerilmemektedir. Nazofaringeal sürüntü ya da yıkantı örneklerinde, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile nükleik asit (NA) amplifikasyon testleri atipik pnömoni ajanlarını (örn, M.pneumoniae, C.pneumoniae, Legionella spp.) saptamada duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek testlerdir. Ancak testler pahalıdır, standardize edilmemiştir ve sonuçlar kolonizasyon/kontaminasyondan etkilenir. Ayrıca testler pnömoninin etiyolojisini kanıtlamaz, bir solunum sistemi enfeksiyonu olabileceğini gösterir ve sadece araştırmalarda kullanılır (55).

Mikrobiyolojik değerlendirmede, çocukluk çağı pnömonilerinin %3-30'unun karma viral-bakteriyel enfeksiyon şeklinde ortaya çıktığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Çocukluk yaş grubunda iyi tasarlanmış prospektif epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki kültür, seroloji, nükleik asit amplifikasyon testleri gibi tüm tanısal yöntemlerin kullanılması sonucu tahminen hastaların ancak 3/4'ünde etken

mikroorganizmalar belirlenebilmektedir (25). Çocuklarda TKP tanısında özgül ve özgül olmayan laboratuvar incelemelerinin yeri Tablo IX'da gösterilmiştir (23,25).

**Tablo IX:** Pnömoni tanısında laboratuvar incelemelerinin yeri

<b>Araştırma</b>	<b>Öneri</b>
Tam kan sayımı	Bakteriyel viral ayırıda yardımcı değil
Sedimentasyon	Bakteriyel viral ayırıda yardımcı değil
CRP	Bakteriyel viral ayırıda yardımcı değil
Gram boyama	Örnek uygunsu faydalı
PCR	Mycoplasma ve Chlamydia enfeksiyonlarında yararlı
Kan kültürü	Hastaneye yatırılan tüm hastalarda
Nazofaringeal aspiratta viral antijen araştırması	<18 ayda, RSV, Parainfluenza, İnfluenza, Adenovirus için özgül
Nazofaringeal aspirattan viral kültür	Yapılabilir, eğer antijen araştırması negatifse
Plevral sıvı aspiratı (varsa)	Mikroskopi, kültür, bakteriyel antijen araştırması
İdrarda bakteriyel antijen araştırması	Önerilmez
Nazofaringeal aspirattan bakteriyel kültür	Önerilmez
Serumda bakteriyel antijen araştırması	Önerilmez
Seroloji	Akut enfeksiyonlarda yararlı değil
Göğüs radyolojisi	Etyolojiyi ayırt etmede yararlı değil

## **Tanıda Diğer Laboratuvar İncelemeleri**

### **1. Akut Faz Reaktanları**

Çocuklarda TKP tedavisinde başlıca sorun, bakteriyel ve viral enfeksiyonların nasıl ayırt edileceğidir. Çocuklarda klinik uygulamada özgül mikroorganizmaya dayalı tanının güçlüğü ve aynı zamanda bakteri ve virus enfeksiyonlarının ayırımında "altın standart" niteliğinde bir yöntemin bulunmaması nedeniyle, bu ayırıda 'akut faz reaktanları' olarak isimlendirilen özgül olmayan konak yanıtı belirteçlerinden yararlanılır. Ancak TKP'li çocuklarda, hastalığa özgül olmayan bu belirteçler

bakteriyel ve viral enfeksiyonları güvenilir bir biçimde birbirinden ayırt etmez. Rutin olarak istenmemelidir (25).

Bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırt edilmesinde yaygın olarak kullanılan özgül olmayan konak yanıtı belirteçleri arasında lökosit sayısı (BK), mutlak nötrofil sayısı (ANS), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), serumda C- reaktif protein (CRP) ve serumda prokalsitonin (PCT) bulunmaktadır.

Özgül olmayan konak yanıtı parametreleri invazif enfeksiyonları araştırmada oldukça değerlidir. Ancak çocuklarda, birçok akut alt solunum yolu enfeksiyonu, invazif olmayıp, enfeksiyon mukoza ile sınırlıdır ve daha az konak yanıtına neden olur. Toplum kökenli pnömonilerde özgül olmayan konak yanıtı belirteçleri bakteriyel etyolojiyi desteklemede yardımcı olabilir (56,57). Periferik kanda, ciddi olarak hasta nötropenik olgular dışında lökosit sayısının  $<15.000/mm^3$  olması bakteriler dışındaki etyolojik ajanları düşündürür. Lökosit sayısının  $>15.000/mm^3$  ve CRP  $>60mg/L$  olması piyojenik bakteriyel hastalık olasılığını arttırmaya rağmen, adenovirus, influenza virus gibi bazı viral etkenler invazif enfeksiyonlara neden olarak, lökositozla birlikte özgül olmayan konak yanıtına neden olabilirler. Bu nedenle özgül olmayan konak yanıtı belirteçleri, bakteriyel ve viral enfeksiyonları birbirinden güvenilir olarak ayırt edemez (58). Birinci basamakta TKP'li çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada, bakteriyel pnömonilerin saptanmasında, serum PCT ve CRP değerlerinin her hangi bir tanısal değerinin olmadığı gösterilmiştir (59). Ancak özgül olmayan konak yanıtı belirteçleri hastalığın başlangıcında ölçülerek, tedaviye yanıt vermeyen hastaları izlemede faydalı olabilir (25).

## **2. Üre-Elektrolit**

Pnömoni tanısı almış hastalarda dehidratasyon bulguları varsa ve ağır klinik tablo bulunuyorsa serum elektrolitlerini araştırmak amacıyla üre ve elektrolit tayini yapılmalıdır. Çocuklarda ve erişkinlerde pnömonili hastalarda tanımlanan uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sekresyonu sonucu gelişebilecek elektrolit imbalansını saptamak amacıyla da hastalarda üre ve elektrolit tayini yapılmalıdır. Yapılan bir araştırmada pnömoni tanısı ile hastanede izlenen çocukların %27'sinde hiponatremi ve hiponatremik çocukların %68'inde ise etyolojide uygunsuz ADH sendromu saptanmıştır (60,61).



## 2.2.5. AYIRICI TANI

Pnömoni tanısı, ateş ve birden fazla solunumsal bulgu olmaksızın olası değildir. Ateş, takipne, öksürük ve radyolojik bulguları olan ve pnömoni tanısı alan hastalarda enfeksiyöz etyoloji en yüksek olasılık olmakla birlikte özellikle tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ayırıcı tanıda çok sık görülmeyen klinik durumlar da düşünülmelidir. Tablo X'da enfeksiyöz pnömoniyi taklit eden enfeksiyöz olmayan durumlar gösterilmiştir (25).

Bronşiyolit ya da hışıltılı bronşit gibi sık sık pnömoniyi taklit eden viral alt solunum yolu enfeksiyonları ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken hastalıklardandır.

**Tablo X:** Çocukluk çağı pnömonilerinde ayırıcı tanı (Nonenfeksiyöz nedenler)

### **Anatomik Bozukluklar**

- Timus
- Bronkojenik kist
- Vasküler ring
- Pulmoner sekestrasyon
- Konjenital lobar amfizem
- Ateleklazi (yabancı cisim ya da mukus tıkaçına bağlı)

### **Gasrik Kapsamın Aspirasyonu**

- Gastroözefagiyal reflü
- Trakeaözefagiyal fistül
- Yarık damak
- Nöromuskuler bozukluklar

### **Kronik Pulmoner Hastalıklar**

- Astım
- Bronşiyektazi
- Bronkopulmoner displazi
- Kistik fibrozis
- Pulmoner fibrozis
- Alfa 1 -antitripsin eksikliği
- Pulmoner hemosiderosis
- Sarkoidoz

- Histiositozis X

### **İlaç ve Kimyasal Maruziyet**

- Nitrofurantoin
- Bleomisin
- Sitotoksik ilaçlar
- Opiyatlar
- Radyasyon tedavisi
- Sigara dumanı inhalasyonu
- Lipoid pnömoni

### **Vaskülitik Hastalıklar**

- Sistemik Lupus Eritomatosus
- Wegener Granülomatosus
- Jüvenil romatoid artrit
- Kawasaki hastalığı

### **Diğerleri**

- Hipersensitivite pnömonisi
- Neoplazmlar
- Kalp yetmezliğine bağlı pulmoner ödem
- Pulmoner infarktüs
- Adult respiratuvar distres sendromu
- Graft versus host hastalığı
- Kötü inspiratuvar grafi
- İyi penetre olmamış grafi

## **2.2.6. TEDAVİ**

Çocukluk çağında toplum kökenli pnömonide günümüzde uygulanan tanısal incelemelerle, mikroorganizmaya özgü tanı konulması oldukça güçtür. Viral enfeksiyonlar, 'atipik' bakteriyel enfeksiyonlar ve 'tipik' bakteriyel enfeksiyonlar arasında ayırım yapılması antibakteriyel tedavi açısından büyük önem taşımakla birlikte, olguların çoğunda bu olası değildir. Çocuklarda TKP etiyolojisi konusunda, hastanın yaşı, bölgedeki epidemiyolojik durum ve hastalığın klinik, radyolojik ve

özgöl olmayan laboratuvar özellikleri göz önünde bulundurularak bir tahmin yürütülür ve tedavi ampirik olarak temellendirilir (44).

Toplum kökenli pnömonilerde, hastanın ayaktan mı yoksa hastaneye yatırılarak mı tedavi edileceği konusunda kararda hastanın yaşı, ve genel klinik tablo göz önünde tutulur. Hafif solunumsal belirti ve bulguları olan çocuklar ayaktan evde tedavi edilebilir. Ancak hipoksemisi olan bütün çocuklar mortalite riski nedeniyle hastanede tedavi edilmelidir. Hipoksi hastanede tedavi için en önemli endikasyondur. Altı aylıktan küçük pnömonili bütün çocuklar hastaneye yatırılmalıdır.

**Tablo XI:** Hastaneye yatış ölçütleri (44)

- 6 ayın altında pnömoni tanısı alan her bebek
- Solunum sıkıntısı ve /veya oksijen gereksinimi (ağır ve çok ağır pnömonisi olan çocuklar)
- Toksik görünüm
- Bağışıklık eksikliği olan hasta
- Dehidratasyon / önemli miktarda kusma
- Tekrarlayan pnömoniler
- Oral antibiyotiklere yanıtızlık (ayaktan tedavi sırasında klinik ilerleme)
- Akciğer grafisinde multilober tutulum, geniş atelektazi, apse, pnömatosel, plevral effüzyon
- Hızlı radyolojik ilerleme
- Tedavi uyumsuzluğu (anne / babanın tedaviye uymaması)
- Sosyal endikasyon (ailenin evde bakım koşullarının yetersizliği)

Bakteriyel pnömoni düşünülen olguların tümünde antibakteriyel tedavi uygulanmalıdır. Bronşiyolit ya da hışıltılı bronşit gibi sık sık pnömoniyi taklit eden viral alt solunum yolu enfeksiyonlu çocuklarda, ikincil bakteriyel pnömoniyi önlemede antibakteriyel ilaçlar kullanılmamalıdır (25).

Antibakteriyel ilaç seçiminde hastanın yaşı, klinik tablo ve o bölgedeki başlıca patojen bakterilerin direnç kalıpları temel alınmalıdır. Seçilecek antibakteriyel ilaç güvenli, ucuz, ulaşılabilir, ortak bakteriyel patojenlere etkili, ayaktan tedavi için kolay uygulanabilir olmalıdır. Bütün olgularda birinci tedavi seçeneği her yaştaki TKP'de etken olan ve tedavi edilmemesi durumunda ağır komplikasyonlara neden olabilen *S.pneumoniae*'ya karşı etkili bir antibakteriyel ilaç olmalıdır. TKP'li

hastaların çoğunda oral antibakteriyel tedavi uygulaması yeterli olduğundan intravenöz tedavi, kusma nedeniyle oral alamayan, hastaneye yatırılan ve ağır seyreden ya da komplikasyonlu olgularla sınırlı tutulmalıdır (25,44).

Çocuklarda TKP tedavisinde genel önlemler, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması ve varsa hipoksemiye karşı oksijen tedavisidir. Hipoksik infant ve çocuklarda siyanoz gözlemlenmeyebilir. Bu nedenle ajite hastalar hipoksemi yönünden değerlendirilmelidir. Oda havasında nabız oksimetresinde oksijen saturasyonu %92'nin altına düşen bütün hastalara nazal kanül ya da maske ile oksijen verilmelidir. Oksijen tedavisi alan hastalarda oksijen saturasyonu 4 saat aralıklarla değerlendirilmelidir. Ciddi solunum güçlüğü olan çocuklarda ve infantlarda, nazogastrik tüpler solunumu baskılayıcı etki gösterebileceğinden bu uygulamadan kaçınılmalıdır. Kusan ve ciddi solunum güçlüğü olan çocuklara intravenöz sıvı tedavisi uygulanmalı, varsa serum elektrolit imbalansı düzeltilmelidir. Ateşli hastalarda ateşi denetim altında tutmak için yeterli dozda antipiretik ilaçlar uygulanmalıdır. Öksürük ilaçları ve göğüse fizik tedavi uygulamasının tedavi sonucuna ek bir yararı yoktur. Önemli boyutlarda atelaktazi ya da aşırı mukus üretimi bulunan hastalarda göğüs fizyoterapisi yararlı olabilir. Sınırlı bir yakın temasın dahi çocuklarda metabolik ve oksijen gereksinimini azaltıcı bir rol oynayabileceği de unutulmamalıdır (25,44).

### **Antibakteriyel Tedavi**

#### **A. Ayaktan Tedavi Edilen Çocuklarda**

##### **a. İnfantlarda Afebril Pnömoni**

Üç hafta ile üç ay arasında afebril, nontoksik infantlarda Chlamydia trachomatis'e bağlı pnömoni düşünülüyorsa bu hastalarda oral makrolitlerle (eritromisin, klaritromisin, azitromisin) hastane dışında tedavi ve yakın izlem önerilmektedir. Eğer hekim infantı hastaneye yatırarak tedavi etmeye karar verirse seçim intravenöz eritromisin/klaritromisin olmalıdır. Bordatella pertussis yaşamın ilk 3 haftasında ciddi pnömonilere neden olabilir. Bu mikroorganizma da tüm makrolidlere hassastır (Tablo XII).

### **b. Okul Öncesi Dönem (3 ay-5 yaş)**

Üç ay - beş yaş arasındaki çocuklarda viruslar en sık saptanan pnömoni etkenidirler. Viral etyolojiden kuşkulaniyorsa antibiyotik tedavisine başlanmamalı ve hasta ayaktan yakından izlenmelidir.

Üç ay - beş yaş arasında, başlıca bakteriyel pnömoni etkeni olan *S.pneumoniae* ile birlikte *H.influenzae* ve *S.pyogenes*'e karşı da etkili olması nedeniyle oral antibakteriyel tedavide birinci seçenek amoksisilindir. Amoksisilin emiliminin daha iyi olması, yan etkilerinin azlığı ve günde 3 kez kullanımı ile ampisilin ve penisiline üstündür (44).

Pnömonoklarda penisilin direnci giderek artması pediatrik uygulamalarda bölgesel direnç durumunun göz önünde bulundurulmasını gerektirmektedir. Pnömonoklarda penisilin direncinin çok düşük (<%5) olduğu ülkelerde amoksisilin 40 mg/kg/gün dozunda (3 doza bölünerek) uygulanmalıdır (23). Pnömonoklarda penisilin direncinin yüksek olduğu bölgelerde yüksek doz amoksisilin (80-100 mg/kg/gün, 3 dozda) önerilmektedir (62,63).

Pnömonoklarda penisilin direncinin çok düşük (<%5) olduğu ülkelerde, yüksek ateş ve/veya lobar infiltrasyon bulunan 5 yaş altındaki TKP'li çocuklarda oral penisilin V (100 000 IU /kg/gün) ya da İM penisilin prokain tedavisi önerilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda *S.pneumonia* suşlarında penisilin direnci (yüksek derecede direnç %0-3, orta derecede direnç %8.3-44.2) düşük olarak saptanmıştır. Bu nedenle yukarıdaki tedavi önerileri ülkemiz içinde geçerlidir (25,44).

### **c. Okul Çağı ve Adölesanlar (5-18 yaş)**

Okul çağında ve adölesanlarda, toplum kökenli pnömonilerde en önemli patojen *S. Pneumoniae*'dir. Pnömonokkal pnömoni düşünülen olgularda ayaktan tedavide penisilin/amoksisilin kullanılabilir (25,44).

*M. pneumoniae* ve *C. pneumonia* infeksiyonları da bu yaş grubunda sıktır. Okul çağında *M. Pneumoniae* ve ergenlerde de *C. Pneumoniae* daha sık görüldüğünden beş yaşından itibaren çocuklarda ayaktan tedavide birinci tedavi seçeneği makrolid (eritromisin, azitromisin, klaritromisin) grubu antibiyotiklerdir. Bu yaş grubunda makrolidler (azitromisin, eritromisin, klaritromisin) penisiline duyarlı pnömonokları da yeterince kapsadığı için, tek ajan olarak kullanılabilir. Yeni makrolitler (azitromisin, klaritromisin) eritromisinden daha iyi tolere edilmektedir. Makrolid

aşırı duyarlılığı olan 8 yaşın üzerindeki hastalarda alternatif tedavide doksisiklin önerilir (25,44).

Tipik, atipik pnömoni ayırımının yapılamadığı durumlarda tanı kesinleşene kadar penisilin/amoksisilin, bir makrolid ile birlikte kullanılabilir.

## **B. Hastanede ve Yoğun Bakım Koşullarında Tedavi Edilen Çocuklar**

### **a. Yenidoğanlar (0-3 hafta)**

Solunum güçlüğü olan ve üç haftadan küçük olan infantlar daima hastaneye yatırılmalı ve aksi ispat edilene kadar bakteriyel pnömoni olarak kabul edilmelidirler.

Yaşamın ilk üç haftasında pnömoni nadir olmakla birlikte, saptandığında perinatal olarak kazanılmış mikroorganizmalar düşünülmelidir. Hastalardan kan kültürleri, idrar kültürleri ve serebrospinal sıvı kültürleri alınmalıdır. Tedavide, septik özellikler göz önünde tutularak sefotaksimle birlikte veya sefotaksim olmaksızın ampicilin ve bir aminoglikozid (gentamisin) ile hemen tedaviye başlanmalıdır (23,25,44,62,63).

Yaşamın ilk iki haftasında HSV olası pnömoni etkeni olduğundan kuşkulu olgularda (primer maternal enfeksiyon) intravenöz asiklovir (60mg/kg/gün, 3dozda, 21 gün) başlanmalıdır (62).

### **b. İnfantlar (3 hafta - 3 ay)**

Üç hafta ile üç ay arasında, bakteriyel pnömoni kuşkusu olan febril, takipneik veya toksik görünümlü infantlar acil ve dikkatli bir gözlem gerektirdiklerinden hastanede tedavi edilmelidirler. Bu grup hastalarda viral etyoloji hakim olmakla birlikte birçok viral etkene yönelik etkin antiviral ajan yoktur. Bakteriyel pnömoniden kuşkulandığında başlangıç tedavisinde ampicilin/penisilin ya da 2. kuşak sefalosporinler (sefuroksim) bu yaş grubundaki patojenleri kapsayan iyi bir seçenektir. Çok ağır pnömonisi ve sepsis riski olan infantlarda seftriakson ya da sefotaksim başlanmalıdır. Kan, idrar ve serebrospinal sıvı kültürleri, tam kan sayımı ve göğüs radyografisi istenmelidir. Hastaların durumu düzeldikten ve stabilize olduktan hemen sonra oral antibiyotiğe geçilebilir (23,25,44,62,63).

### **c. Okul Öncesi Dönem (3 ay - 5 yaş)**

Üç ay ile beş yaş arasındaki çocuklarda, hastanede pnömokoksik pnömoni tedavisinde S. pneumoniae ve S.pyogenes'e karşı çok etkili, H.influenzae'ya karşıda yeterince etkili olması nedeniyle intravenöz penisilin G ya da amoksisilin kullanılabilir. Bu yaş grubunda S. pyogenes ve S.auneus (<6ayda sık) nadir görülmekle birlikte komplikasyonlu TKP olgularına neden olabilirler. Komplikasyonlu

TKP olgularında ve ayrıca penisiline dirençli *S. pneumoniae* suşlarının ya da *S.aureus*'un neden olduğu TKP olgularında da tercih edilen ilaç sefuroksimdir. Hastaneye yatırılan hastalarda tedaviye IV sefuroksim ile başlanabilir. Çocuklarda TKP'de plevral effüzyon ve diğer komplikasyonlarda dahil olmak üzere ağır seyreden pnömonilerde intravenöz sefuroksim uygulaması önerilmektedir Sepsis riski olan ağır pnömonili olgular seftriakson ya da sefotaksim ile tedavi edilirler. Hastaların ateşi düşüp, durumu stabil olunca oral antibiyotiğe geçilebilir ve tedaviye ayaktan devam edilebilir.

Pnömoni etyolojisinde *M.pneumoniae*, *C. pneumoniae* ya da *C.trachomatis* ya da *Bordetella pertusis*'ten kuşkulanyorsa, penisilin ya da amoksisilin ile birlikte makrolid grubu antibiyotikler birlikte kullanılmalıdır (23,25,44,62,63).

#### **d. Okul Çağı ve Adölesanlar (5-18 yaş)**

Okul çağında ve adölesanlarda, pnömokokkal pnömoni düşünülen ve hastaneye yatırılan hastalarda IV penisilin/ampisilin ile tedaviye başlanır. Eğer *M. Pneumoniae* veya *C.Pneumoniae* infeksiyonundan kuşkulanyorsa makrolid grubu antibiyotikler tek başına ya da tipik-atipik pnömoni ayırımı yapılamıyorsa beta-laktam grubu ile birlikte kullanılır. Çok ağır pnömonisi ve sepsis riski olan hastalarda sefuroksim veya sefotaksim/seftriakson ilk seçenek antibiyotikler olmalıdır (23,25,44,62,63).

#### **e. Tüm Yaş Gruplarında**

Hastane koşullarında tedavi edilen, *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *S.aureus*'un etken olduğu nekrotizan formlar ile ciddi parapnömonik effüzyona bağlı komplike TKP olgularında tedaviye klindamisin eklenebilir. Çok ağır kliniğe sahip, yoğun bakım ünitelerinde izlenen, beta-laktam grubu antibiyotiklere dirençli *S.pneumoniae* ve metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA)'a bağlı olarak tedavi yanıtı zırlığı gelişen olgularda, tedaviye vankomisin eklenmelidir (23,25,44,62,63).

#### **Tedavi Süresi**

Toplum kökenli pnömonilerde antibiyotik tedavisi komplike olmayan hastalarda genellikle 7-10 gündür. Yenidoğan döneminde özellikle gram negatif mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlarda tedavi süresi 14-21 gün olmalıdır. Ancak çocuklarda TKP'de antibakteriyel tedavi süresini değerlendiren kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Ayaktan tedavi edilen hastalar tanıdan sonra 48-72 saat içinde yeniden değerlendirilmelidir. 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.

Hastane koşullarında tedavi edilen hastalarda başlangıçtaki intravenöz tedavinin süresi hastalığın şiddetiyle ve hastanın düzelmeleriyle ilişkilidir. Komplikasyonsuz TKP'de genellikle 2-3 günde hastanın durumu düzelir. Bundan sonra tedaviye oral antibiyotiklerle devam edilir (Tablo XII). Ağızdan antibiyotik tedavisinin süresi konusunda kesin bir uzlaşma yoksa da genellikle 5-10 günlük tedavi süresi yeterlidir (23,25,44,62,63).

**Tablo XII:** Çocuklarda toplum kökenli pnömonilerde önerilen antibiyotik tedavisi

Yaş	Ayrırcı Klinik Özellikler	Radyolojik Özellikler	Olası Etyoloji	Önerilen Tedavi oral(ayaktan)	Parenteral (hastanede)
3 hft-3ay	Afebril Kuru Öksürük Nontoksik	İnterstisiyel	Atipik	Eritromisin Azitromisin Klaritromisin	Nadiren İV gereksinim
3 ay-5 yaş	Hışıltı	Alveolar konsolidasyon	Viral	Destekleyici	
Herhangi yaş >3 ay		Alveolar	S. pneumoniae	Amoksisilin Penisilin prokain	Penisilin G Ampisilin
Herhangi yaş >3 ay	Ciddi İyi değil Toksik	Effüzyon	S.aureus  Daha nadir patojenler M.catarrhalis, Haemophilus spp.		Penisilinaz dirençli beta-laktam(oksasilin) Vankomisin (MRSA kuşkusu varsa)  3.kuşak Sefalosporin (Sefotaksim, seftriakson)
>5 yaş	Kuru öksürük Raller veya Hışıltı	Değişken	Atipik	Eritromisin Azitromisin Klaritromisin	Eritromisin Klaritromisin



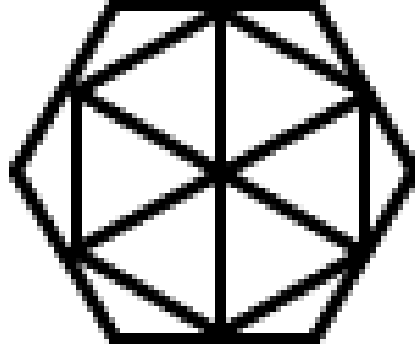
### 2.3. HUMAN BOCAVİRUS (HBOV)

DNA virüsleri içerisinde yer alan Parvoviridae ailesine bağılı Parvovirinae alt ailesinde omurgalı hayvanlarda ve insanlarda hastalık yapan 5 ayrı virüs cinsi bulunmaktadır. Amdovirus, Bocavirus, Dependovirus, Erythrovirus ve Parvovirus olarak adlandırılan bu cinslerde yer alan virüsler, 18-26 nm çapında, 4-6 kb uzunluğunda tek sarmallı lineer bir DNA genomu içeren, ikozahedral kapsidli ve zarfsız virüslardır (64).

Bocavirus cinsinde daha önceleri Bovine parvovirus ile Canine minute virus adı verilen ve hayvanlarda hastalık etkeni olduğu bilinen iki virüs 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 virüsün varlığını gösterdiler. Yapılan ileri genomik araştırmalar sonucunda solunum yolu örneklerinden soyutlanan bu virüs, yukarıda adı geçen iki virüse çok yakın benzerlikler göstermesi nedeniyle bu virüslerin bulunduğu Bocavirus cinsine alınarak human bocavirus (HBoV) olarak isimlendirildi (7,64). Bovine ve canine sözcüklerinin ilk hecelerinin kombinasyonu olarak “ boca ” ismi kullanılmıştır (65).

Bocavirus cinsinde yer alan iki hayvan patojeni, enterik virüslardır. Bovine parvovirus diareye sebep olurken Canine minute virus yenidoğan solunum yolu hastalıklarına ve embriyopatiye sebep olmaktadır (65).

Bu zamana kadar Parvovirinae alt ailesinde insanda hastalık yapan tek virüsün Parvovirus cinsi içerisinde yer alan Parvovirus B19 olduğu biliniyordu. HBoV’un çocuk grubunda alt solunum yolları enfeksiyonu etkeni olarak saptanmasıyla birlikte HBoV’da ikinci bir insan patojeni olarak bu aileye katılmıştır (7).



**Şekil 1: HBov'un şematik görünümü (64)**

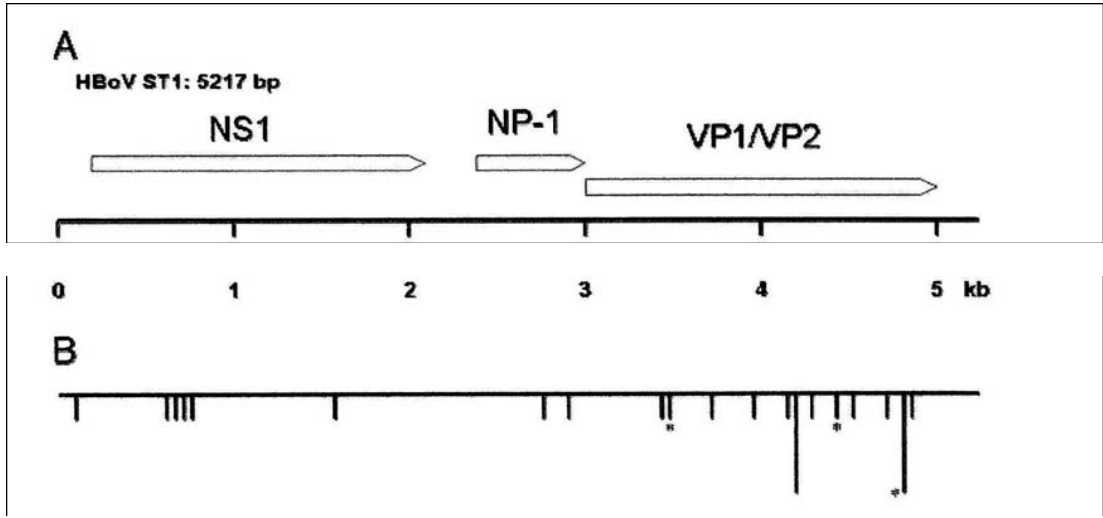
HBov bir çok özelliğiyle parvovirusa benzerlik göstermesine rağmen bazı özellikler açısından farklılıklara da rastlanmaktadır. Bu farklılıklardan birisi HBov genomunun 5.5 kb uzunluğunda olmasına karşın parvoviruslarda genomun 5.6 kb uzunluğunda olmasıdır. Bu virus cinsleri arasındaki ikinci bir farklılık parvovirus genomunda aynı sarmal üzerinde bulunan 2 büyük open reading frame (ORF) bölgesinin yapısal olmayan bir protein (NS1) ile 2 kapsid proteini (VP1,VP2) olmak üzere 3 protein kodlarken, bocavirus genomunda yine aynı sarmal üzerinde bulunan 3 büyük ORF bölgesinin yapısal olmayan bir protein (NS1) ile 3 farklı kapsid proteininden (VP1/VP2) oluşan toplam 4 büyük proteini kodlamasıdır (64).

Bovine parvovirus ve Canine minute virusun ORF bölgesinden kodlanan yapısal olmayan bir proteinin fonksiyonu bilinmez ve NP-1 olarak adlandırılır. HBov'a ait NP-1 geni de %47 aminoasit düzeyinde benzerlik gösterir (7).

HBov'un yapılan tüm genomik sekansı sonrasında 2 farklı izolatu bulunmuştur. Bu izolatlar Stockholm 1 ( ST1; 5,217 nukleotid) ve Stockholm2 (ST2; 5,299 nukleotid) olarak isimlendirilmişlerdir (7).

HBov' un ST1 izolatu, NS1, 1,920 nukleotid (183-2102), 639 aminoasit; NP1, 660 nukleotid (2340-2999),219 aminoasit; VP1/VP2, 2,016 nukleotid (2986-5001), 671 aminoasit' ten oluşur. ST2 izolatu ise ST1'den 26 nukleotid farklıdır (Şekil 2) (7).

HBov'un tanımı NP-1 gen bölgesinin PCR yöntemiyle çoğaltılarak belirlenmesiyle yapılır (7).



**Şekil 2: A; ST1 izolatu, B; ST2 izolatu**

HBov'nun ilk kez insanlarda enfeksiyon etkeni olarak identifikasyonundan sonra tanısal amaçlı olarak geliştirilen PCR yöntemi kullanılarak retrospektif olarak planlanan bir çalışmada alt solunum yolu enfeksiyonu olan 540 hastaya ait nazofarengeal aspirat örneklerinin 17'sinde (% 3.1) PCR testinin, HBov için pozitif sonuç verdiği saptanmıştır. Bu 17 hastanın 14'ünde başka bir etkenin bulunmaması nedeniyle, HBov'nun rastlantısal bir bulgudan çok alt solunum yolu enfeksiyonlarının olası bir sebebi olduğu sonucuna varılmıştır (7).

Daha sonra yapılan, farklı ülkelerde ve çeşitli yaş gruplarında sürdürülen epidemiyolojik çalışmalarda HBov'nun solunum yolu enfeksiyonu gözlenen hastalardaki saptanma oranı %1.5 - %18.3 arasında değişkenlik göstermekte ve daha sık olarak 5 yaş altındaki çocuklarda saptandığını ve bu grupta hastaneye yatışa sebep olan solunum yolu enfeksiyonları meydana getirdiğini göstermektedir (66,67).

Bastien ve arkadaşları %1.5, Kesebir ve arkadaşları %5.2, Sloots ve arkadaşları %5.6, Xaoiming ve arkadaşları %5.7, Weissbrich ve arkadaşları %10.3 ve Pozo ve arkadaşları %13.4, Kaplan ve arkadaşları ise %18.3 arasında oranlar bildirmiştir (67-73).

HBov çocukluk çağı dışında, daha seyrek olmak üzere diğer yaş gruplarında da enfeksiyona sebep olmaktadır. Yetişkinler de bilhassa bağışıklığı baskılanmış bireylerde ciddi alt solunum yolu enfeksiyonları yaptığı gösterilmiştir (66,74).

HBov hastalarda klinik olarak sıklıkla alt solunum yolu enfeksiyonlarına daha az olarak da üst solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olmaktadır (71).

Foulongne ve arkadaşlarının 6 HBoV enfeksiyonlu çocuk üzerinde yaptığı araştırma sonuçlarına göre tek başına HboV enfeksiyonlu hastalarda hafif, orta düzeyde ateş gözlenmektedir. Bu hasta grubunda major bulgu bronşiyolit iken, dispne, solunum güçlüğü ve öksürük en sık rastlanılan solunum semptomları olarak dikkati çekmektedir (75).

HBoV'un taksonomik olarak ilişkilendirildiği Bocavirus cinsinde yer alan Bovine parvovirus ile Canine minute virusun hayvanlarda gastroenterit yapmaları nedeniyle, solunum yolları dışında gastrointestinal sisteme de etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Vicente ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada akut gastroenteritli 527 çocuk hastanın 48'inde (%9.1) HBoV pozitifliği saptamışlardır. HBoV pozitif hastaların 20'sinde tek başına etkenken, 28 hastada koinfeksiyon görülmüştür. Çalışma ile gastroenteritli çocuklarda olası bir etken olabileceği sonucuna varılmıştır (76).

Toplumda solunum yolu hastalıklarına yol açan viral etkenlerinin hastanelerde de enfeksiyon oluşturma potansiyeli vardır ve her iki durumda da büyük bir çoğunluğundan benzer viral etkenler sorumludur (77,78). RSV, influenza ve parainfluenza viruslarının önemli hastane enfeksiyonları etkenleri olduğu bilinmektedir (79). HboV' un da hastane enfeksiyonu yaptığına dair çalışmalar vardır (68).

HBoV'la ilgili yapılan çalışmalarda mevsimselliği ile ilgili net bir veri elde edilmemesine rağmen sıklıkla soğuk mevsimlerde karşılaştığı ama tüm yıl boyunca enfeksiyon yaptığı bildirilmiştir (68,72,80).

Solunum yolu virusları sıklıkla koinfeksiyonlara sebep olur. HBoV'la ilgili yapılan çalışmalarda da yüksek oranda RSV, influenza virus, HMPV, PIV ve adenoviruslarla koinfeksiyon yaptığı bildirilmiştir (71,75,81).

HBoV'un solunum yolu enfeksiyonlarındaki yeri, yaş ve cinsiyet dağılımı, mevsimsel özellik gösterip göstermediği, koinfeksiyonların sıklığı ve kliniğe etkisi, gibi konular hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Ayrıca sağlıklı bireyler, immun yetmezlikli hastalar ve daha büyük çocuk veya erişkinlerdeki enfeksiyon sıklığı ile ilgili veri miktarı da çok azdır. HBoV'un akut solunum yolu enfeksiyonlarındaki rolünün tam olarak belirlenebilmesi için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; 1 Şubat 2009 ile 31 Mayıs 2009 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinin; Çocuk Polikliniği ve Çocuk Acil Polikliniklerine akut alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle başvuran, yaşları 1 ay ile 56 ay arasında değişen ve hastalığın şiddetine göre gerek yatırılarak gerekse tedavi verilerek ayaktan takip edilen çocuklar arasında ailelerinden onam alınanlar üzerinde yapılmıştır. Çalışma grubuna alınan hastalar rastgele olarak seçildi ve çalışma prospektif olarak yürütüldü. Akut alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) bulguları; öksürük, hırıltı, ateş, morarma ve nefes almada zorluk yakınmaları ve fizik muayenede; takipne, apne, siyanoz, çekilmeli solunum, hışıltı, oskültasyonla ekspiryum uzunluğu, ral ve ronkus saptanması olarak belirlendi. Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri, hastaneye yatıp yatmadıkları, altta yatan hastalıklar, klinik bulguları ve aldığı tedavi protokolleri, hastalığın seyri, yatış süresi ve sonuç hasta formlarına kaydedilmiştir. Ayrıca her hasta için, daha önceden hazırladığımız sorgulama formları ebeveynlerine tarafımızdan sorularak doldurulmuştur. Bu formun içeriği aşağıdadır;

- 1-Kardeş sayısı
- 2-Kaçıncı çocuk olduğu
- 3-Ailede başka hasta kardeş hikayesi var mı
- 4-Anne sütü alımı
- 5-Kreşe gidiyor mu
- 6-Ailede sigara içme öyküsü
- 7-Evin ısınma şekli
- 8-Evde kaç kişi yaşadığı
- 9-Evin kaç oda olduğu
- 10-Anne eğitim seviyesi
- 11-Ailenin ekonomik seviyesi

### **3.1. Hasta örneklerinin toplanması ve taşınması**

Olgulardan, tanı konulduktan sonra ilk 24 saat içinde, sürüntü materyali yanında, rektal sürüntü örnekleri alınıp, bu örnekler düz, kuru tüpte 1 ml. serum fizyolojik içerisinde pamuklu çubuklarla birlikte yerleştirilerek, tüpün ağzı kapatılarak -20°C de saklandı. Bu örnekler, belli aralarla, buz üzerinde moleküler incelemelerin yapılacağı İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalına ulaştırıldı.

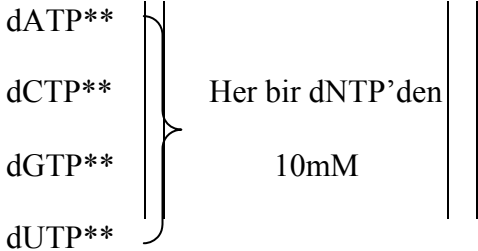
Hastalardan alınan nazofarengeal sürüntü örneklerinde, HBoV DNA'sı PCR yöntemiyle araştırıldı.

### **3.2. Viral genomun ekstraksiyonu**

Viral genom ekstraksiyonu High Pure Viral Nucleic Acid kiti (Roch Diagnostics, Almanya) üretici firmanın önerdiği talimata göre yapıldı. Her hasta örneğinden ekstraksiyon amacıyla 0.5 ml'lik PCR tüpüne 200 µl'den aktarıldı, sonra vortekslenerek homojen hale getirildi. Örnekteki hücreleri patlatmak için 400 µl binding buffer ve poly(A) eklenerek vorteksleme ve santrifüj edildikten sonra nükleik asitlerin silica membranına yapışması sağlandı. Bu amaçla örnekler silica membranı içeren özel eppendorflara aktarılarak 2 dk 14000 RPM'de santrifüj edildi. 200 µl yıkama solusyonu eklenerek 11000 RPM'de santrifüj edildikten sonra alt sıvı atıldı. Yıkama işlemi 2 kez daha tekrarlanmıştır. Son santrifüjleme ve alt sıvı atımını takiben daha önceden 72 °C'da ısıtılmış elution bufferden 50 µl eppendorfun ortasına pipetlenerek genomun silica membranından ayrılması sağlandı.

### **3.3. Viral DNA'nın amplifikasyonu**

Çalışmamızda araştırılacak olan HBoV DNA'sının amplifikasyonu için tek aşamalı PCR deneyi yapıldı. Deneyde thermal cycler cihazı (PTC- 200, Peltier Thermal Cycler, MJ Research, A.B.D.) kullanıldı.

1. Aşama PCR	Reaksiyon/ Hacim	Son Konsantrasyon
Karışımı		
DNaz RNaz içermeyen deiyonize su	14.375 µl	-
10X PCR Buffer*	2.5 µl	1 X
MgCl <sub>2</sub> (25 mM)*	1.5 µl	1.5 mM
dATP**		200 mM
dCTP**		200 mM
dGTP**		200 mM
dUTP**		200 mM
Primer A	0.5 µl	0.25 µM
Primer B	0.5 µl	0.25 µM
Taq DNA Polimeraz* (5 U/µl)	0.125 µl	0.625 U
Toplam	20 µl	
cDNA Eldesi	5 µl	
<b>TOPLAM REAKSİYON HACMI</b>	<b>25 µl</b>	

### 3.4. Kullanılan HBoV Primer Dizileri

HBoV NP1 genini hedefleyen primer dizileri kullanıldı (4).

1.Aşama 3' → 5' yönünde

Bovo 1-2 F TAT GGC CAA GGC AAT CGT CCA AG

Bovo 1-2 R GCC GCG TGA ACA TGA GAA ACA GA

Bölgeleri thermal cycler'da 94°C'de 3 dakikalık denaturasyon sonrası amplifikasyon için 94°C'de 60 saniye ve 72°C'de 1.5 dakikalık 45 siklus sonunda 72°C'de 10 dakika ekstansiyon yapılarak çoğaltıldı, bocavirus NP1 gen bölgesinden çoğaltılan ürünler 291 bp büyüklüğündendir (4).

### 3.5. Çalışmada kullanılan çözeltiler ve tampon sıvıları

#### 3.5.1. Elektroforez tamponu (10xTBE- Jel ve tanklar için tampon):

Triz baz .....108 g  
Borik asit..... 55 g  
EDTA 0.5 M, pH:8.0.....40 ml  
1 litre'ye DEPC ile tamamlandı.

#### 3.5.2. Etidiyum bromür (EB):

10 mg/ml olarak hazırlandı. Distile suda manyetik karıştırıcı ile uzun sürede çözüldürüldü. + 4°C' de ışıktan uzak tutuldu.

#### 3.5.3. Yükleme tamponu (Loading Buffer):

Bromfenol mavisi.....% 0.25  
Gliserol.....% 30  
Hazırlanan tampon + 4°C' de saklandı.

#### 3.5.4. Jelin Hazırlanması

Elektroforez tamponu 10 kat sulandırıldı, içerisine % 1.5 oranında agaroz karıştırılıp tampon eritildi. 40-50 °C' ye soğuduktan sonra içine 1 µl etidium bromür ilave edildi. Jelin yüksekliği 6.5 mm olacak şekilde gerekli hacimler ayarlandı. Taraklar yerleştirildikten sonra jel döküldü. Jel donduktan sonra taraklar çıkartılıp tampon ilave edildi ve örnekler jele yüklendi.

Çoğaltılan PCR ürünleri yatay agaroz jel elektroforezi ile incelendi. Ürünler, moleküler ağırlık belirteci (DNA 100bp ladder, Promega, A.B.D) ve laboratuvarda daha önceden her bir virus için dizi analizi yapılarak pozitif olduğu bilinen örneklerle beraber jele yüklendikten sonra 100-150 V' da 20 dakika yürütülmüştür (Minnie the Gel Cicle HE33, Hoefer Scientific Instruments, San Francisco). Araştırılan her bir virusa özgü büyüklükteki bantlar kontrollerle karşılaştırılarak UV transilluminatörde (Model Tuv 20 Owl Scientific, A.B.D) değerlendirilerek pozitif örneklerin fotoğrafları çekilmiştir (Kodak 1D 3.5).

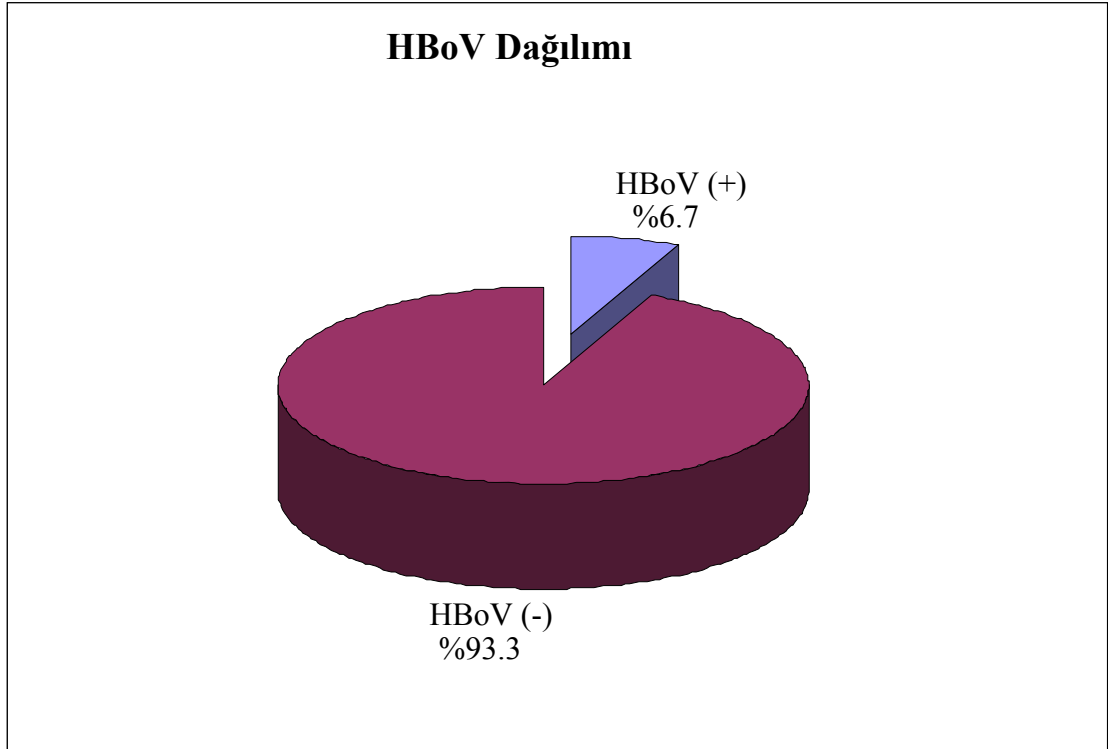


### **3.6. İstatistiksel İncelemeler**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma 1 Şubat 2009 ile 31 Mayıs 2009 tarihleri arasında Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinin Poliklinikleri ve Çocuk Acil Polikliniğine akut alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle başvuran, yaşları 1 ay ile 56 ay arasında değişmekte olan, toplam 120 çocuk üzerinde yapılmıştır. Olguların 43'ü (%35.8) kız ve 77'si (%64.2) erkek olup erkek/kız oranı 1.8 olarak bulunmuştur. Yapılan analiz sonuçlarına göre hastalarımızın 8'inde (%6.7) HBoV pozitif olarak saptanmıştır. Olgularımızın yaş ortalaması 9.9 ay (1-56 ay); HBoV pozitif olguların ortalama yaşı 9 ay (4ay-19 ay) olarak saptandı.



Şekil 3: Olguların HBoV dağılımı

Olgularımızın demografik özelliklerini değerlendirme sonuçlarımız Tablo XIII'de görülmektedir.

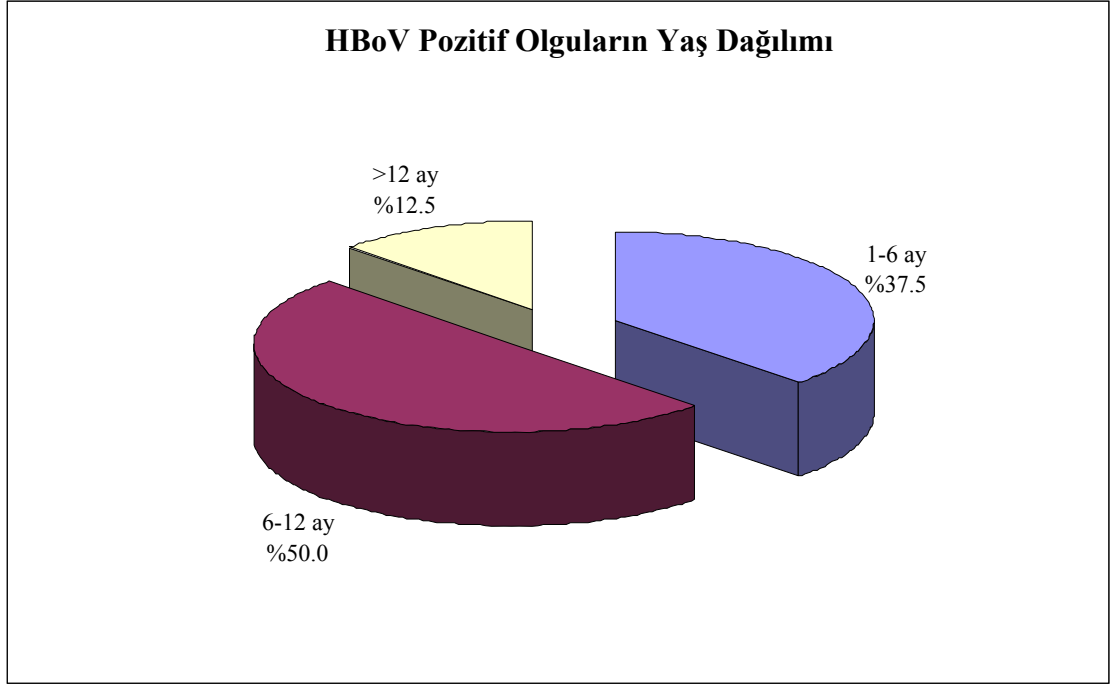
**Tablo XIII:** Olguların demografik özelliklerine göre HBoV değerlendirilmesi

		<b>HBoV Pozitif</b>	<b>HBoV Negatif</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Yaş</b>	<b>1-6 ay</b>	3 (%37,5)	53 (%47,3)	<b>56 (%46,7)</b>	<b>0,612</b>
	<b>6-12 ay</b>	4 (%50,0)	37 (%33,0)	<b>41 (%34,2)</b>	
	<b>&gt;12 ay</b>	1 (%12,5)	22 (%19,6)	<b>23 (%19,2)</b>	
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kız</b>	2 (%25,0)	41 (%36,6)	<b>43 (%35,8)</b>	<b>0,508</b>
	<b>Erkek</b>	6 (%75,0)	71 (%63,4)	<b>77 (%64,2)</b>	

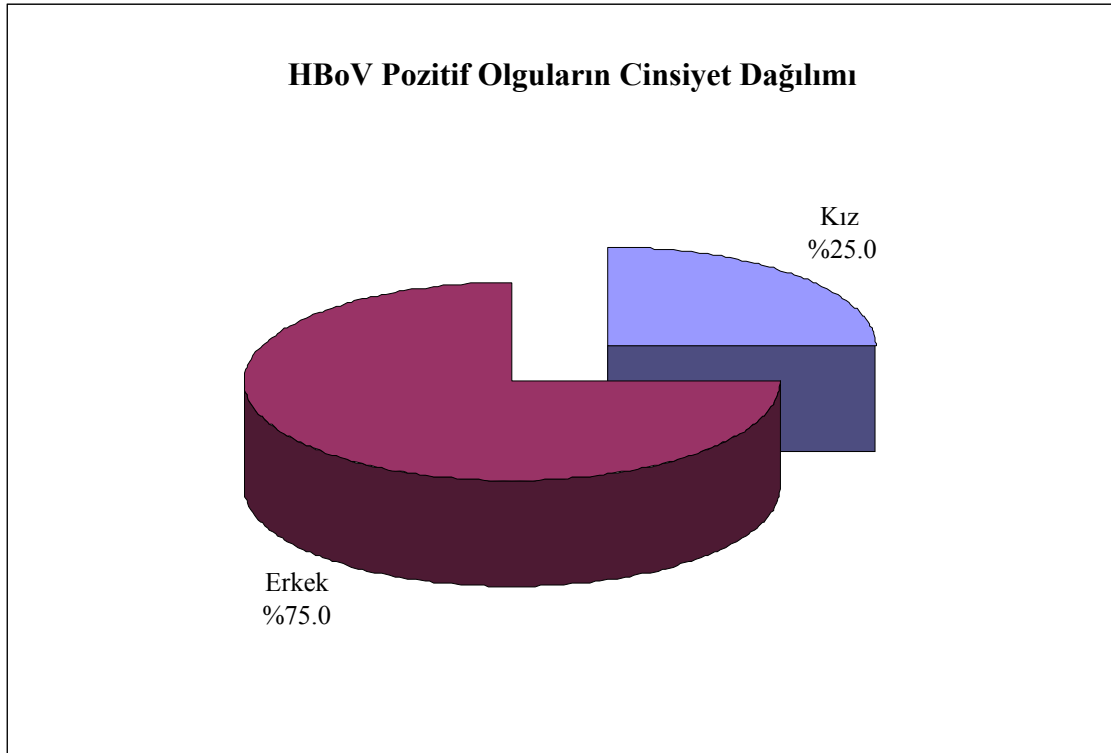
*Ki-kare test kullanıldı .*

HBoV pozitifliği ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0.612).

HBoV pozitifliği ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0.508). Erkek olmak riski 1.732 kat arttırmaktadır (Odds Ratio:1.732; %95 CI:0.334-8.983).



Şekil 4: HBoV pozitif olguların yaş dağılımı



Şekil 5: HBoV pozitif olguların cinsiyetlere göre dağılımı

HBoV pozitif ve negatif bulunan olgularımızın; anne yaşı, annenin eğitim düzeyi ve ailenin sosyoekonomik seviyesine göre değerlendirme sonuçları Tablo XIV’de görülmektedir.

**Tablo XIV:** Annenin özelliklerine göre HBoV değerlendirilmesi

		<b>HBoV Pozitif</b>	<b>HBoV Negatif</b>	<i>Toplam</i>	<i>p</i>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<i>n (%)</i>	
<b>Anne Yaşı</b>	<b>18-23</b>	1 (%12,5)	27 (%24,1)	<b>28 (%23,3)</b>	<b>0,755</b>
	<b>24-29</b>	4 (%50,0)	49 (%43,8)	<b>53 (%44,2)</b>	
	<b>≥30</b>	3 (%37,5)	36 (%32,1)	<b>39 (%32,5)</b>	
<b>Eğitim Düzeyi</b>	<b>Düşük eğitim</b>	6 (%75,0)	93 (%83,0)	<b>99 (%82,5)</b>	<b>0,563</b>
	<b>Yüksek eğitim</b>	2 (%25,0)	19 (%17,0)	<b>21 (%17,5)</b>	
<b>Sosyo-Ekonomik Seviye</b>	<b>Asgari ücret altı</b>	2 (%25,0)	22 (%19,6)	<b>24 (%20,0)</b>	<b>0,642</b>
	<b>Asgari ücret-1000 TL arası</b>	3 (%37,5)	61 (%54,5)	<b>64 (%53,3)</b>	
	<b>1000 TL ve üzeri</b>	3 (%37,5)	29 (%25,9)	<b>32 (%26,7)</b>	

*Ki-kare test kullanıldı.*

HBoV pozitifliği ile anne yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0.755).

HBoV pozitifliği ile anne eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0.563). (Odds Ratio: 1.632; %95 CI: 0.306-8.708)

HBoV pozitifliği ile ailenin sosyoekonomik düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0.642).

Olgularımızı ayrıca, kardeş sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu, hasta kardeş durumuna göre değerlendirmek istedik. Değerlendirme sonuçları Tablo XV’de görülmektedir.

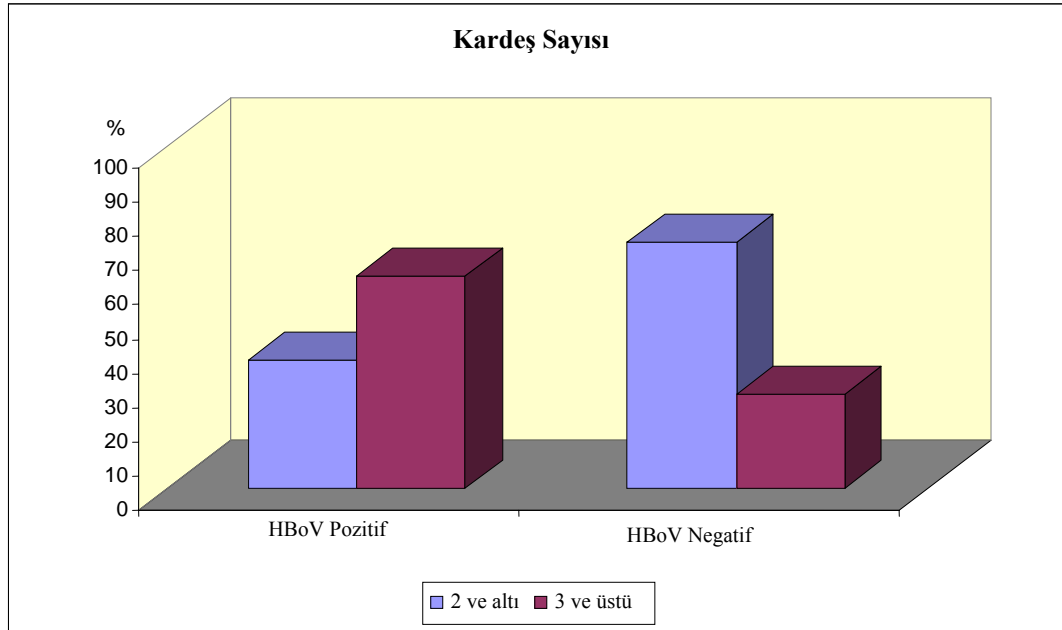
**Tablo XV:** Kardeş ilişkisinin irdelenmesi

		HBoV Pozitif	HBoV Negatif	Toplam	P
		n (%)	n (%)	n (%)	
Kardeş Sayısı	2 ve altı	3 (%37,5)	81 (%72,3)	84 (%70,0)	0,038*
	3 ve üstü	5 (%62,5)	31 (%27,7)	36 (%30,0)	
Kaçınıcı Çocuk	İlk çocuk	1 (%12,5)	40 (%35,7)	41 (%34,2)	0,181
	2 ve üzeri	7 (%87,5)	72 (%64,3)	79 (%65,8)	
Hasta Kardeş	Var	4 (%50,0)	22 (%19,6)	26 (%21,7)	0,044*
	Yok	4 (%50,0)	90 (%80,4)	94 (%78,3)	

Ki-kare test veya Fisher's Exact test kullanıldı.

\*  $p < 0.05$

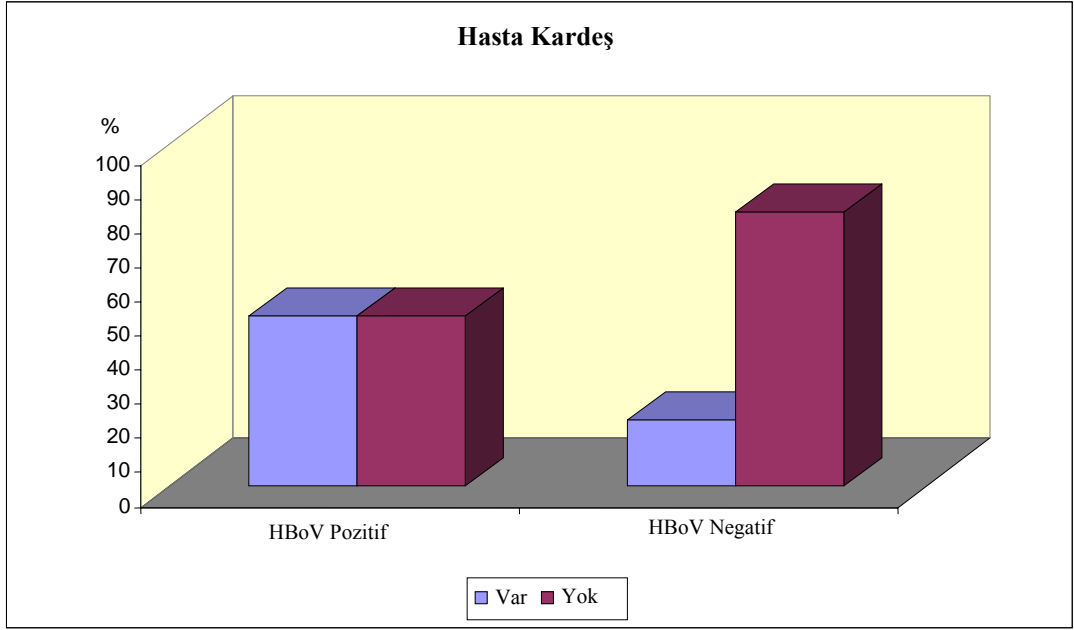
HBoV pozitifliği ile kardeş sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p=0,038$ ). HBoV pozitifliği görülen çocukların üç ve üzeri sayıda kardeşe sahip olma oranları anlamlı şekilde yüksektir. Üç ve üzeri sayıda kardeşe sahip olmak HBoV pozitifliği riskini 4.355 kat arttırmaktadır. (Odds Ratio: 4.355; %95 CI: 0.981-19.323).



**Şekil 6:** HBoV gruplarına göre kardeş sayısı dağılımı

HBoV pozitifliği ile kaçınıcı çocuk olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.181$ ). (Odds Ratio: 3.889; %95 CI: 0.462-32.745).

HBoV pozitifliği ile hasta kardeş olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p=0.044$ ). HBoV pozitifliği görülen çocukların hasta kardeşe sahip olma oranları anlamlı şekilde yüksektir. Hasta kardeşe sahip olmak HBoV pozitifliği riskini 4.091 kat arttırmaktadır. (Odds Ratio: 4.091; %95 CI: 0.948-17.654).



**Şekil 7:** HBoV gruplarına göre hasta kardeş varlığı dağılımı

HBoV pozitifliği ile anne sütü alımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.171$ ).

HBoV pozitifliği ile çocuğun kreşe gitmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.405$ ). (Odds Ratio: 0.396; %95 CI: 0.042-3.763).

**Tablo XVI:** Olguların anne sütü kullanımı ve kreşe gitme durumu

		<b>HBoV Pozitif</b>	<b>HBoV Negatif</b>	<b>Toplam</b>	<b>P</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Anne Sütü Alımı</b>	<b>Evet</b>	6 (%75,0)	96 (%85,7)	<b>102 (%85,0)</b>	<b>0,171</b>
	<b>Hayır</b>	2 (%25,0)	8 (%7,1)	<b>10 (%8,3)</b>	
	<b>Kısmen</b>	0 (%0)	8 (%7,1)	<b>8 (%6,7)</b>	
<b>Kreşe Gitme</b>	<b>Evet</b>	1 (%12,5)	6 (%5,4)	<b>7 (%5,8)</b>	<b>0,405</b>
	<b>Hayır</b>	7 (%87,5)	106 (%94,6)	<b>113 (%94,2)</b>	

*Ki-kare test veya Fisher's Exact test kullanıldı.*

HBoV pozitifliği ile ailede sigara içen birey olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.152$ ). (Odds Ratio: 4.701; %95 CI: 0.559-39.526).

HBoV pozitifliği ile evin ısınma şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.720$ ). (Odds Ratio: 1.552; %95 CI: 0.354-6.807).

HBoV pozitifliği ile evdeki kişi sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.273$ ). (Odds Ratio: 3.109; %95 CI: 0.602-16.070).

HBoV pozitifliği ile evdeki oda sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.286$ ). (Odds Ratio: 2.695; %95 CI: 0.521-13.931).



**Tablo XVII:** Ailevi özelliklerin HBoV'a göre değerlendirilmesi

		<b>HBoV Pozitif</b>	<b>HBoV Negatif</b>	<b>Toplam</b>	<b>P</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Ailede sigara içimi</b>	<b>Evet</b>	1 (%12,5)	45 (%40,2)	<b>46 (%38,3)</b>	<b>0,152</b>
	<b>Hayır</b>	7 (%87,5)	67 (%59,8)	<b>74 (%61,7)</b>	
<b>Evin Isınma Şekli</b>	<b>Kalorifer- Kombi</b>	3 (%37,5)	54 (%48,2)	<b>57 (%47,5)</b>	<b>0,720</b>
	<b>Kömür- Odun Sobası</b>	5 (%62,5)	58 (%51,8)	<b>63 (%52,5)</b>	
<b>Evdeki Kişi Sayısı</b>	<b>4 ve altı</b>	2 (%25,0)	57 (%50,9)	<b>59 (%49,2)</b>	<b>0,273</b>
	<b>5 ve üzeri</b>	6 (%75,0)	55 (%49,1)	<b>61 (%50,8)</b>	
<b>Oda Sayısı</b>	<b>3 ve altı</b>	2 (%25,0)	53 (%47,3)	<b>55 (%45,8)</b>	<b>0,286</b>
	<b>4 ve üzeri</b>	6 (%75,0)	59 (%52,7)	<b>65 (%54,2)</b>	

*Ki-kare test veya Fisher's Exact test kullanıldı.*

**Tablo XVIII:** Bronşiyolit atağı, diğer hastalıklar ve ailede astım hikayesi

	<b>HBoV Pozitif</b>	<b>HBoV Negatif</b>	<b>Toplam</b>	<b>P</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Bronşiyolit atağı</b>	3 (%37,5)	70 (%62,5)	<b>73 (%60,8)</b>	<b>0,260</b>
<b>Diğer hastalık</b>	3 (%37,5)	15 (%13,4)	<b>18 (%15,0)</b>	<b>0,065</b>
<b>Ailede astım</b>	3 (%37,5)	30 (%26,8)	<b>33 (%27,5)</b>	<b>0,512</b>

*Ki-kare test kullanıldı.*

HBoV pozitifliği ile bronşiyolit atağı geçirme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.260$ ). (Odds Ratio: 0.360; %95 CI: 0.082-1.584).

HBoV pozitifliği ile diğer hastalıkların varlığı arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.065$ ). HBoV pozitif hastalarda diğer hastalıkların görölme oranının, HBoV negatif olan hastalardan daha yüksek oluşu dikkat çekicidir. Diğer hastalıkların varlığı HBoV pozitifliğini 3.880 kat arttırmaktadır. (Odds Ratio: 3.880; %95 CI: 0.839-17.939).

HBoV pozitifliği ile ailede astım varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.512$ ). (Odds Ratio: 1.640; %95 CI: 0.369-7.286).

HBoV pozitifliğine göre çocuklarda şikayetlerin başlama zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0.671$ ).

HBoV pozitifliğine göre çocukların ilk geliş pulse oksimetre düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0.766$ ).

HBoV pozitifliğine göre çocukların ilk geliş aksiller ateş düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0.402$ ).

HBoV pozitifliğine göre çocukların lökosit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0.908$ ).

HBoV pozitifliği görölen çocukların CRP düzeyleri, HBoV negatif çocukların CRP düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p=0.011$ ).

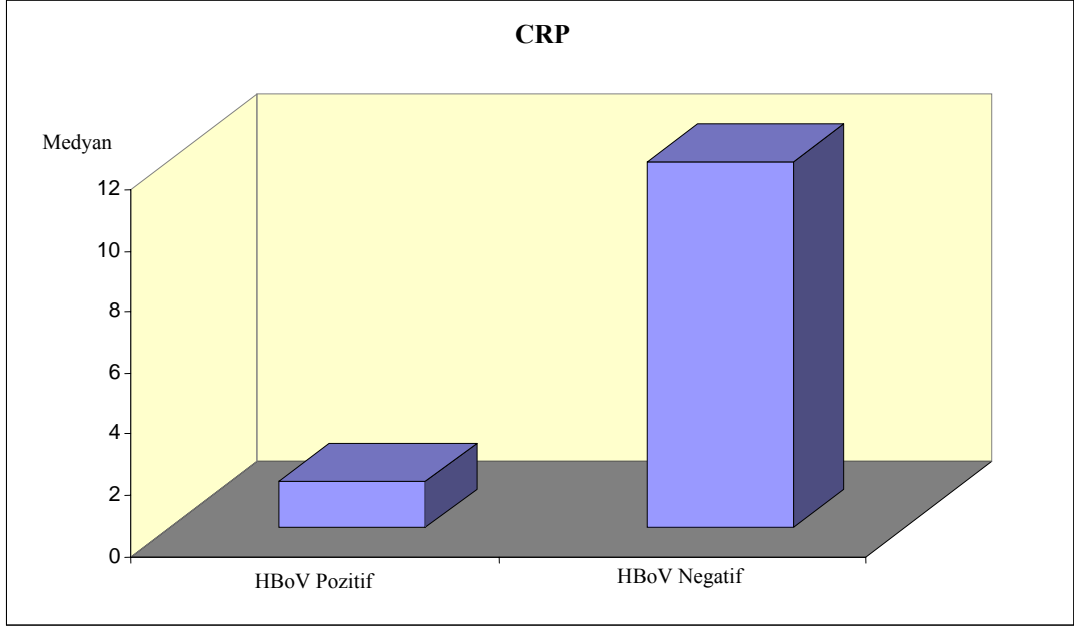
HBoV pozitifliğine göre çocukların hastanede yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0.960$ ).

**Tablo XIX:** Klinik bulgular

	<b>HBoV Pozitif</b>	<b>HBoV Negatif</b>	<b>Toplam</b>	<b>P</b>
	<b>Ort±SS (Medyan)</b>	<b>Ort±SS (Medyan)</b>	<b>Ort±SS (Medyan)</b>	
<b>Şikayetlerin başlama günü</b>	4,00±1,07 (4)	5,18±4,00 (4)	<b>5,10±3,89 (4)</b>	<b>0,671</b>
<b>İlk geliş Pulse oksimetre</b>	95,50±5,34 (98)	95,08±5,46 (96)	<b>95,10±5,43 (96)</b>	<b>0,766</b>
<b>İlk geliş aksiller ateş</b>	36,98±1,11 (36,5)	36,71±0,86 (36,3)	<b>36,73±0,87 (36,3)</b>	<b>0,402</b>
<b>Lökosit</b>	13290±3282,54 (14650)	14590±5343,42 (14000)	<b>14493,7±5208,2 (14100)</b>	<b>0,908</b>
<b>CRP</b>	2,40±2,18 (1,5)	24,76±36,05 (12)	<b>23,07±35,15 (8,7)</b>	<b>0,011*</b>
<b>Hastanede yatış süresi</b>	9,50±8,50 (7)	8,08±5,72 (7)	<b>8,18±5,87 (7)</b>	<b>0,960</b>

*Mann Whitney U test kullanıldı.*

*\* p<0.05*



**Şekil 8:** HBoV gruplarına göre CRP düzeyi dağılımı

HBoV pozitifliği ile öksürük varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=1.000$ ).

HBoV pozitifliği ile burun akıntısı-nezle varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.955$ ). (Odds Ratio: 0.953; %95 CI: 0.182-5.001).

HBoV pozitifliği ile dispne varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.720$ ). (Odds Ratio: 1.552; %95 CI: 0.354-6.807).

HBoV pozitifliği ile retraksiyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.224$ ). (Odds Ratio: 0.360; %95 CI: 0.065-1.988).

HBoV pozitifliği ile burun kanadı solunumu(BKS) varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.363$ ). (Odds Ratio: 2.156; %95 CI: 0.398-11.684).

HBoV pozitifliği ile stridor varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=1.000$ ).

HBoV pozitifliği ile wheezing varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.718$ ). (Odds Ratio: 0.622; %95 CI: 0.142-2.728).

HBoV pozitifliği ile solunum muayenesi bulgusu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=1.000$ ).

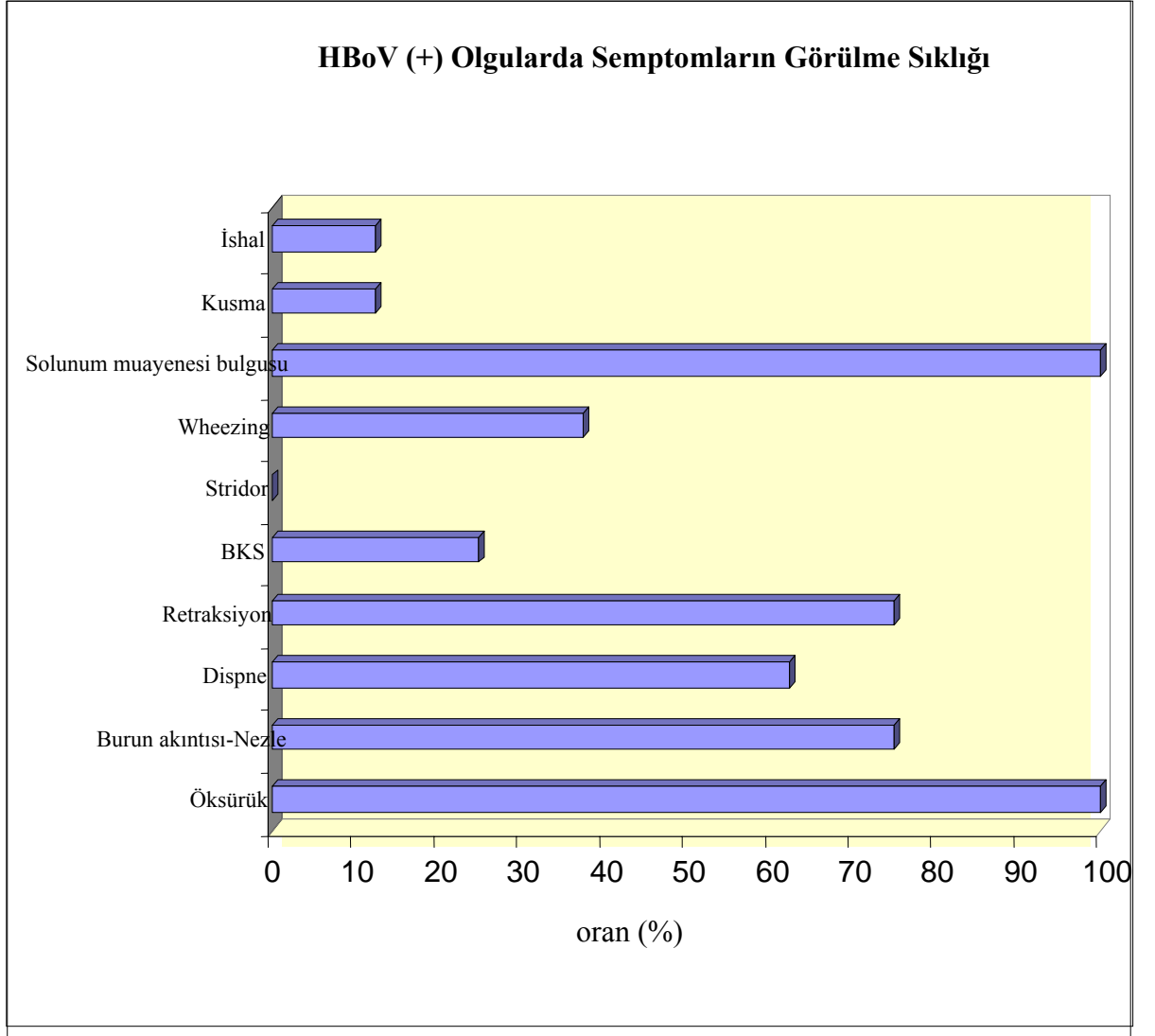
HBoV pozitifliği ile kusma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0.939). (Odds Ratio: 0.919; %95 CI: 0.105-8.080).

HBoV pozitifliği ile ishal arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=1.000). (Odds Ratio: 1.000; %95 CI: 0.114-8.748).

**Tablo XX:** Klinik semptomlar

	<b>HBoV Pozitif</b>	<b>HBoV Negatif</b>	<b>Toplam</b>	<b>P</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Öksürük</b>	8 (%100)	110 (%98,2)	<b>118 (%98,3)</b>	<b>1,000</b>
<b>Burun akıntısı-Nezle</b>	6 (%75,0)	85 (%75,9)	<b>91 (%75,8)</b>	<b>0,955</b>
<b>Dispne</b>	5 (%62,5)	58 (%51,8)	<b>63 (%52,5)</b>	<b>0,720</b>
<b>Retraksiyon</b>	6 (%75,0)	100 (%89,3)	<b>106 (%88,3)</b>	<b>0,224</b>
<b>BKS</b>	2 (%25,0)	15 (%13,4)	<b>17 (%14,2)</b>	<b>0,363</b>
<b>Stridor</b>	0 (%0)	2 (%1,8)	<b>2 (%1,7)</b>	<b>1,000</b>
<b>Wheezing</b>	3 (%37,5)	55 (%49,1)	<b>58 (%48,3)</b>	<b>0,718</b>
<b>Solunum muayenesi bulgusu</b>	8 (%100)	110 (%98,2)	<b>118 (%98,3)</b>	<b>1,000</b>
<b>Kusma</b>	1 (%12,5)	13 (%11,6)	<b>14 (%11,7)</b>	<b>0,939</b>
<b>İshal</b>	1 (%12,5)	14 (%12,5)	<b>15 (%12,5)</b>	<b>1,000</b>

*Ki-kare test veya Fisher's Exact test kullanıldı.*



**Şekil 9:** HBoV pozitif olgularda semptomların görülme sıklığı

HBoV pozitifliği ile tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.348$ ). (Odds Ratio: 0.373; %95 CI: 0.044-3.159).

HBoV pozitifliği ile hastaneye yatma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=1.000$ ). (Odds Ratio: 0.836; %95 CI: 0.199-3.511). HBoV pozitif olan 4 olgunun yatış süreleri ortalaması  $9,50 \pm 8,50$  gündür. HBoV negatif olup hastaneye yatan 51 olgunun yatış süreleri ise  $8,08 \pm 5,71$  gündür. Yatış süreleri arasında anlamlı farklılık görülmedi.

HBoV pozitifliği ile anormal radyolojik bulgu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p>0.05$ )

**Tablo XXI:** Hastalığın tanısı ve diğer bulgular

		<b>HBoV Pozitif</b>	<b>HBoV Negatif</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Tanı</b>	<b>Akut Bronşiolit</b>	7 (%87,5)	81 (%72,3)	<b>88 (%73,3)</b>	<b>0,348</b>
	<b>Pnömoni</b>	1 (%12,5)	31 (%27,7)	<b>32 (%26,7)</b>	
<b>Hastaneye Yatma</b>	<b>Evet</b>	4 (%50,0)	51 (%45,5)	<b>55 (%45,8)</b>	<b>1,000</b>
	<b>Hayır</b>	4 (%50,0)	61 (%54,5)	<b>65 (%54,2)</b>	
<b>Anormal radyolojik bulgu</b>	<b>Evet</b>	8 (%100)	104 (%92,9)	<b>112 (%93,3)</b>	<b>0,434</b>
	<b>Hayır</b>	0 (%0)	8 (%7,1)	<b>8 (%6,7)</b>	
<b>İzlem Şekli</b>	<b>Poliklinik</b>	4 (%50,0)	61 (%54,5)	<b>65 (%54,2)</b>	<b>1,000</b>
	<b>Servis</b>	4 (%50,0)	51 (%45,5)	<b>55 (%45,8)</b>	
<b>Hastalığın Şiddeti</b>	<b>Hafif</b>	3 (%37,5)	44 (%39,3)	<b>47 (%39,2)</b>	<b>0,488</b>
	<b>Orta</b>	5 (%62,5)	53 (%47,3)	<b>58 (%48,3)</b>	
	<b>Ağır</b>	0 (%0)	15 (%13,4)	<b>15 (%12,5)</b>	
<b>Sonuç</b>	<b>Taburcu</b>	8 (%100)	111 (%99,1)	<b>119 (%99,2)</b>	<b>1,000</b>
	<b>Eksitus</b>	0 (%0)	1 (%0,9)	<b>1 (%0,8)</b>	
<b>Muayene Tarihi</b>	<b>Şubat</b>	0 (%0)	19 (%17,1)	<b>19 (%16,0)</b>	<b>0,441</b>
	<b>Mart</b>	3 (%37,5)	28 (%25,2)	<b>31 (%26,1)</b>	
	<b>Nisan</b>	5 (%62,5)	55 (%49,5)	<b>60 (%50,4)</b>	
	<b>Mayıs</b>	0 (%0)	9 (%8,1)	<b>9 (%7,6)</b>	

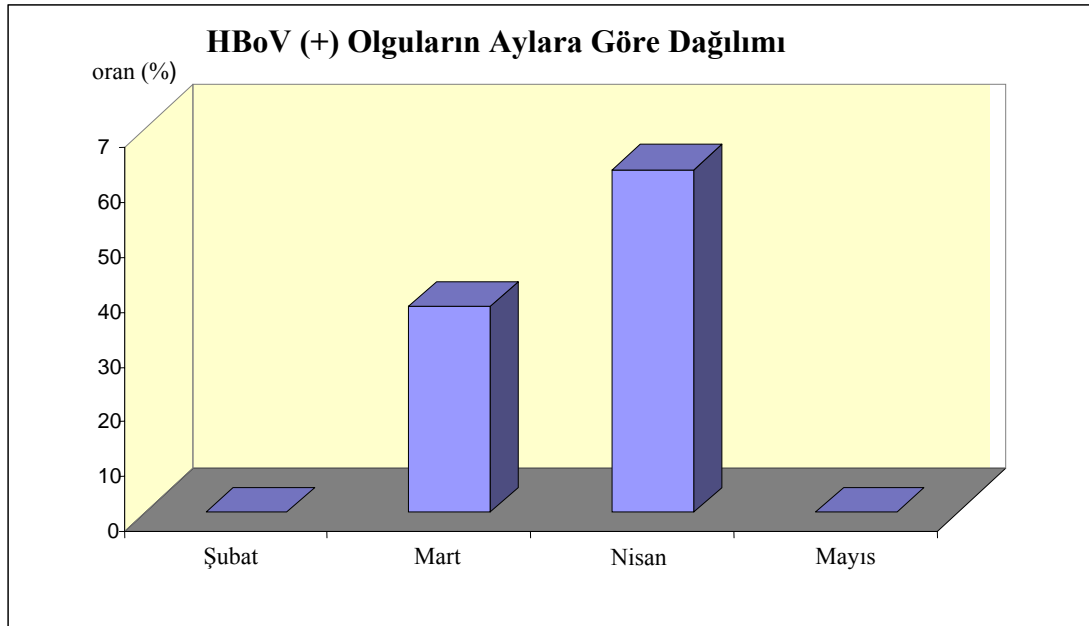
*Ki-kare test veya Fisher's Exact test kullanıldı.*

HBoV pozitifliği ile izlem şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=1.000$ ). (Odds Ratio: 1.196; %95 CI: 0.285-5.023).

HBoV pozitifliği ile hastalığın şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.448$ ).

HBoV pozitifliği ile eksitus görülme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=1.000$ ).

HBoV pozitifliği ile muayene tarihi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.441$ ).



**Şekil 10:** HBoV pozitif olguların aylara göre dağılımı

HBoV pozitifliği ile oksijen tedavisi arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.091$ ). HBoV pozitif hastalarda oksijen tedavisi uygulanma oranının, HBoV negatif olan hastalardan daha yüksek oluşu dikkat çekicidir. (Odds Ratio: 0.302; %95 CI: 0.071-1.29).

HBoV pozitifliği ile mekanik ventilatör desteği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=1.000$ ).

HBoV pozitifliği ile antibiyotik kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.474$ ). (Odds Ratio: 2.091; %95 CI: 0.404-10.822).

HBoV pozitifliği ile bronkodilatör tedavisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.372$ ). (Odds Ratio: 0.390; %95 CI: 0.046-3.308).



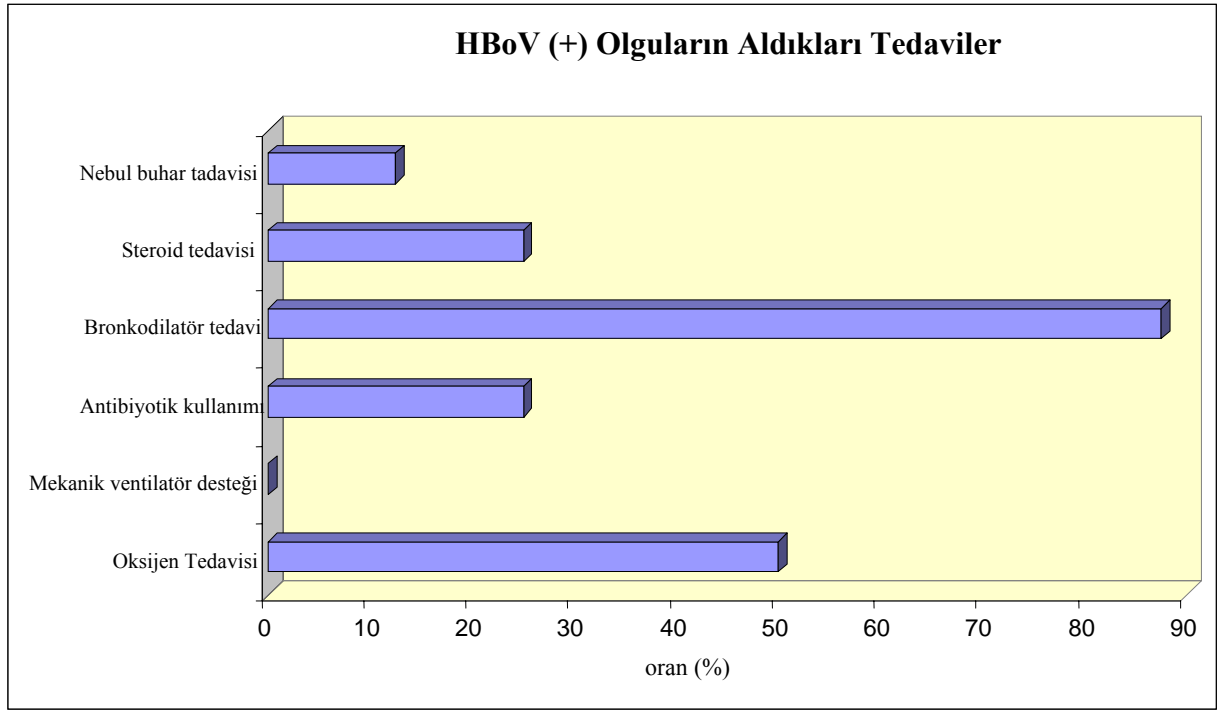
HBoV pozitifliği ile steroid tedavisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.412$ ). (Odds Ratio: 0.500; %95 CI: 0.093-2.698).

HBoV pozitifliği ile nebul buhar tedavisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.548$ ). (Odds Ratio: 1.909; %95 CI: 0.224-16.281).

**Tablo XXII:** Uygulanan tedaviler

	<b>HBoV Pozitif</b>	<b>HBoV Negatif</b>	<b>Toplam</b>	<b><i>p</i></b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Oksijen Tedavisi</b>	4 (%50,0)	26 (%23,2)	<b>30 (%25,0)</b>	<b>0,091</b>
<b>Mekanik ventilatör desteği</b>	0 (%0)	4 (%3,6)	<b>4 (%3,3)</b>	<b>1,000</b>
<b>Antibiyotik kullanımı</b>	2 (%25,0)	46 (%41,1)	<b>48 (%40,0)</b>	<b>0,474</b>
<b>Bronkodilatör tedavi</b>	7 (%87,5)	82 (%73,2)	<b>89 (%74,2)</b>	<b>0,372</b>
<b>Steroid tedavisi</b>	2 (%25,0)	16 (%14,3)	<b>18 (%15,0)</b>	<b>0,412</b>
<b>Nebul buhar tedavisi</b>	1 (%12,5)	24 (%21,4)	<b>25 (%20,8)</b>	<b>0,548</b>

*Ki-kare test veya Fisher's Exact test kullanıldı.*



**Şekil 11** : HBoV pozitif olguların uygulanan tedavilere göre dağılımları

## 5. TARTIŞMA

Solunum yolu enfeksiyonları, tüm dünyada çocuklar arasında en sık görülen enfeksiyonlar içinde yer almaktadır. Özellikle 5 yaş altı çocuklarda bu enfeksiyonlar mortalite, morbidite ve ekonomik yükü arttıran önemli bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere yılda yaklaşık üç milyon çocuk bu nedenle hayatını kaybetmektedir. Çocuklardaki solunum yolu enfeksiyonlarından en sık viral etkenler sorumlu olmakla birlikte, tanı çoğunlukla laboratuvar testlerine değil klinik bulgulara dayandırılmaktadır. Bunun başlıca nedeni virusların birçoğu için rutin olarak kullanılabilir standart, hızlı, kolay uygulanabilir ve duyarlı yöntemlerin bulunmamasıdır. Ayrıca viral solunum yolu enfeksiyonlarının genellikle kendiliğinden iyileşmesi, vakaların çoğunda etiyojinin aydınlatılmaması sonucunu doğurmaktadır.

Solunum yolu enfeksiyonlarına yol açtığı bilinen 200'den fazla virus tipi bulunmaktadır (82). En sık karşılaşılan viruslar RSV, influenza A ve B, parainfluenza tip 1, tip 2, tip 3 ve adenovirus olarak sıralanmaktadır. Nadir olarak rhinovirus, coxsackievirus, Epstein-Barr virus, echovirus, enterovirus, varicella-zoster virusu, kızamık virusu ve herpes simpleks virusu da etken olabilmektedir (83).

Akut solunum yolu enfeksiyonlarında 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 Human Metapneumovirus (HMPV) ve coronavirus ailesi içinde SARS, NL63 ve HKU1 virüsleri sayılabilir. HMPV 2001 yılında Hollanda'dan Van den Hoek ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Bu bildirilenlere en son eklenen virüslardan biri de 2005 yılında Allender ve arkadaşları tarafından tanımlanan human bocavirustur (HBoV) (7,84).

Human bocavirusun 2005 yılında tanımlanmasından itibaren geçen süre içerisinde, dünyanın çeşitli bölgelerinde prevalansının saptanması için çeşitli çalışmalar yapılmış ve yayınlanmıştır. Değişik coğrafi bölgelerden geniş bir yelpazede dağılan değerler arasında en düşük prevalans verileri Kanada'dan %1,5 (8) ve en yüksek insidans verileri İsveç'ten %19 (9) olarak bildirilmiştir.

Ülkemizde HBoV ile ilgili, Klimik 2007 XII. Türk Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresinde bir çalışma sunulmuştur. Kasım 2005-Şubat 2006 tarihleri arasındaki bu çalışmayla solunum yolu enfeksiyonu şüphesiyle başvuran 5 yaş altı 76 hastanın 5 tanesinde (%6.5) HBoV pozitif bulunmuştur (85). Ülkemizde bu konuyla ilgili başka çalışmaya rastlanmamıştır.

Biz çalışmamızda, akut alt solunum yolu enfeksiyonu olan 120 çocuk hastanın 8 tanesinde (%6.7) HBoV DNA'sı saptadık. Bu oran dünya verileri ile uyumluluk göstermektedir.

Allander ve arkadaşları (9), İsveç'te, akut hışıltı semptomu ile hastaneye yatırılan 259 çocukta yaptıkları çalışmada HBoV'u 49 (%19) çocukta saptamışlardır.

Maggi ve arkadaşlarının (66) İtalya'da yaptıkları bir çalışmada alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan 200 çocuk hastanın 9'unda (%4.5) HBoV pozitifliği bulunmuştur. Bu hastaların 5'inin klinik tanısı bronşiyolit, 4'ünün ise bronkopnömoni olarak bildirilmiştir.

Pozo ve arkadaşları (72), İspanya'da akut alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren 14 yaş altı, 730 hastadan alınan örneklerin 123 tanesinde (%13,4) HBoV pozitifliği saptamışlardır. Gene İspanya'da, Vicente ve arkadaşlarının (76) yaptığı diğer bir çalışmada üç yaş altı, acil polikliniğine akut solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle başvuran 520 çocuğun 40 (%7.7) tanesinde HBoV saptamışlardır.

Foulongne ve arkadaşlarının (81), Fransa'da yaptıkları çalışmada 5 yaş altı, akut solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle başvuran 589 hastanın 26'sında (%4.4) HBoV saptamışlardır. Fransa'da Jacques ve arkadaşlarının (86) yaptıkları diğer bir çalışmada akut bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatırılan 192 çocuğun 24'ünde (%12.5) HBoV saptanmıştır.

Chung ve arkadaşları (87), Kore'de akut hışıltı nedeniyle hastaneye yatırılan 5 yaş altı 231 çocuktan %13.8 inde HBoV saptamışlar.

Smuts ve arkadaşları (88), Güney Afrika'da akut hışıltı nedeniyle hastaneye başvuran 238 çocuktan aldıkları örneklerin 18'inde (%7.4) HBoV saptamışlar.

Chow ve arkadaşlarının (89), Amerika Birleşik Devletleri'nde yaptıkları çalışmada solunum yolu enfeksiyonu geçiren 18 yaş altı 1539 hastadan alınan örneklerin 36'sında (%2.3) HBoV saptamışlar.

Tan ve arkadaşlarının (90), Singapur'da yaptıkları çalışmada akut solunum yolu enfeksiyonu tanılı, yaşları 1 ay ile 12 yaş arasında değişen 500 hastadan alınan

örneklerin 40'ında (%8.0) HBoV saptanmış. Bu hastaların 20'si (%50) akut alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmekteymiş.

Lau ve arkadaşlarının (91), Çin'de yaptıkları çalışmada 1200 çocuk hastanın 83'ünde (%6.9) HBoV saptamışlar.

Lin ve arkadaşlarının (92), Tayvan'da yaptıkları çalışmada akut alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan 531 hastanın 30'unda (%5.6) HBoV saptanmış.

Dünyada bildirilen çalışmalar arasındaki geniş prevalans farklarının en önemli nedenlerinden birisi, çalışmalara alınan gruplar arasında homojenite olmamasıdır. Örneğin bazı çalışmalarda tüm solunum yolu enfeksiyonları ele alınırken, bazılarında yalnızca alt solunum yolu enfeksiyonları arasından çalışma grupları oluşturulmuştur. ASYE olan olgularda HBoV prevalansının daha yüksek olduğu görülmektedir.

Çeşitli çalışmalarda erkek çocukların, muhtemelen akciğer fonksiyonlarındaki farklılık ve havayollarının relatif olarak daha dar olmaları nedeniyle, bronşiyolite yatkınlıklarının daha fazla olduğu bildirilmektedir (10). Bizim çalışmamızda da erkek/kız oranı 1.8 olarak bulunmuştur. Pozo ve arkadaşlarının (72) çalışmasında erkek/kız oranı 1.45; Zhang ve arkadaşlarının (93) Çin'de yaptıkları çalışmada erkek/kız oranı 4.3 olarak saptanmıştır.

HBoV pozitifliği esas olarak alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren 5 yaş altı çocuklarda saptanmaktadır (81).

Bizim çalışmamız, yaşları 1 ay ile 56 ay arasında değişmekte olan, toplam 120 çocuk üzerinde yapılmıştır. HBoV pozitif olguların yaş ortalaması 9 ay (4-19 ay); yaşlara göre HBoV pozitifliği, 1 - 6 ay arası 3 (%5.3), 6-12 ay arası 4 (%9.7), 12 ay üzeri 1 (%4.3) olarak saptanmıştır. Görüldüğü gibi bizim olgularımızda 6-12 ay arası bu enfeksiyona daha sık rastlanmıştır.

Pozo ve arkadaşlarının (72) çalışmasında, ortalama yaş 22 ay ( 4-52 ay ) olarak, Chow ve arkadaşları (89) tarafından ise ortalama yaş 12 ay ( 24 gün-8 yıl 5 ay) olarak bulunmuş. Yine Chow ve arkadaşları, HBoV oranlarını yaşlara göre, 0-6 ay arası 10 (%2.6), 6-12 ay arası 7 (%3.9), 12-18 ay arası 9 (%6.1), 18-24 ay arası 2 (%1.5), 2-5 yaş arası 6 (%5.4) olarak bulmuşlardır.

Tan ve arkadaşlarının (90) çalışmasında, HBoV ile enfekte hastaların %55'i 1 yaş altıydı. Üç ay altı 4 (%4.8), 3-6 ay arası 3 (%6.7), 6-12 ay arası 15 (%10.6), 1-2 yaş arası 5 (%7.8), 2 yaş üstü 13 (%7.9) olarak saptanmış.

Zhang ve arkadaşlarının (93) Çin'de yaptıkları çalışmada, akut alt solunum yolu enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan, 5 yaş altı, 333 hastadan alınan örneklerin 16'sında (%4.8) HBoV saptanmış. Ortalama yaş 8 ay ( 3-57 ay ) imiş. HBoV pozitif 16 çocuğun 14'ü üç yaş altı, 9'u bir yaş altı ve 7'si altı ay altıymış.

Viral solunum yolu enfeksiyonlarına toplu olarak birada yaşanan yerlerde, örneğin kalabalık ailelerde, kreşlerde ve çocuk yuvalarında daha fazla rastlanmaktadır. Sigara dumanına maruz kalma, okula giden kardeş varlığı, düşük sosyoekonomik düzey ve anne sütü almama gibi durumlar da viral solunum yolu enfeksiyonlarına ve bronşiyolite zemin hazırlayan etmenler arasında sayılabilir. Pasif sigara içiciliği de önemli bir risktir ve özellikle de annenin sigara içmesi bu riski daha da artırmaktadır (14). Çalışmamızda HBoV enfeksiyonu ile anne yaşı, anne eğitim düzeyi, ailenin sosyoekonomik düzeyi, evde sigara içimi, evin ısınma şekli (kalorifer/kombi ya da kömür/odun sobası kullanımı), evde yaşayan kişi sayısı, evdeki oda sayısı, anne sütü alımı ve kreşe gitme arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak üç ve üzeri sayıda kardeşe sahip olmak, HBoV enfeksiyonu pozitifliğini 4.4 kat arttırdığını saptadık. HBoV pozitifliği görülen çocukların hasta kardeşe sahip olma oranları anlamlı şekilde yüksektir. Hasta kardeşe sahip olmak HBoV pozitifliği riskini 4 kat arttırmaktadır.

HBoV enfeksiyonlarının kliniği konusundaki veriler hala oldukça sınırlıdır.

Foulongne ve arkadaşları (81) Fransa'da yaptıkları çalışmada, 5 yaş altı akut solunum yolu enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan ve HBoV pozitifliği saptanan 26 hastada ortalama SaO<sub>2</sub> değerini %93, lökosit sayısını 13200 /mm<sup>3</sup>, CRP değerini 13.5 mg/L olarak saptamışlar. Hastaların yarısının ateşi 38°C üzerinde saptanmış. %50 hastada öksürük, %54 hastada dispne, hışıltı, solunum güçlüğü, %31 hastada burun akıntısı ve farenjit saptanmış. %46 hastaya bronşiyolit, %11 hastaya pnömoni, %27 hastaya astım, %15 hastaya da üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı konmuş.

Smuts ve arkadaşlarının (88) Güney Afrika'da yaptıkları çalışmada, HBoV pozitifliği saptanan hastaların %62'sinde öksürük, %69'unda hışıltı, %54'ünde solunum güçlüğü, %62'sinde burun akıntısı, %15'inde 37.5°C üzeri ateş, %15'inde ishal, %23'ünde kusma saptanmış. Yoğun bakım ünitesine yatan olmamış.

Lin ve arkadaşlarının (92) Tayvan'da, alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile takip ettiği ve HBoV pozitifliği saptanan 30 hastanın 25'i pnömoni, 5'i akut bronşiyolit tanısı almış. Ateş, öksürük ve burun akıntısı en sık rastlanan semptomlar olarak saptanmış.

Zhang ve arkadaşlarının (93) Çin'de yaptıkları çalışmada, klinik bulgulardan ateş 11 hastada (5 hastada 39°C ve üstü ve 7 gün ve üzeri), öksürük 16 hastada, hışıltı 10 hastada saptanmış. Laboratuvar bulgularından 4 hastada CRP >8 mg/L, 6 hastada lökosit >10000 /mm<sup>3</sup> bulunmuş. 10 hasta pnömoni, 4 hasta bronşiyolit ve 2 hasta astım tanısı almış. Hastanede ortalama yatış süresi 12.5 gün imiş.

Bizim çalışmamızda HBoV pozitif 8 hastanın şikayetlerinin ortalama başlama günü 4 gündü. İlk geliş ortalama SaO<sub>2</sub> değeri 95, aksiller ateş ölçümü 36.5°C idi. Semptomlardan öksürük tüm hastalarda, burun akıntısı 6 (%75) hastada, dispne 5 (%62.5) hastada, hışıltı üç (%37.5) hastada, kusma bir (%12.5) hastada ve ishal bir (%12.5) hastada saptandı. Laboratuvar bulgularından ortalama lökosit sayısı 14650 /mm<sup>3</sup> idi. Yedi (%87.5) hastanın tanısı akut bronşiyolit, bir (%12.5) hastanın tanısı pnömoniydi. HBoV pozitif 4 (%50) hasta hastaneye yattı. Hastanede ortalama yatış süresi 7 gündü. Yoğun bakım ünitesine yatış olmadı. Görüldüğü gibi tüm ülkelerde viral ÜSYE şikayetleri ile, daha seyrek olarak ilaveten akut gastroenterit bulguları ile başvurduğu gözlenen bu hastalarda tanı çoğunlukla akut bronşiyolittir. Hafif lökositoz ve düşük CRP değerleri, viral enfeksiyonla uyumludur. Bugüne kadar olan çalışmalarda, bu virusla yoğun bakım ünitesine solunum yetersizliği ile sevk edilen hasta bildirilmemesi, HBoV'un ağır klinikle seyretmediğini düşündürmektedir.

HBoV enfeksiyonlarının mevsimsel özelliği konusunda henüz bir konsensüs oluşmamıştır.

Foulunge ve arkadaşlarının (81), 5 yaş altı 589 çocukta 2003 Kasım - 2004 Ekim ayları arası yaptıkları bir çalışmada Ekim ve Ocak ayları arasında HBoV pozitifliğinin yoğunlaştığını, olasılıkla RSV, HMPV veya influenza A virusuna benzer bir mevsimsel dağılım gösterdiğini bildirmişlerdir. Pozo ve arkadaşları (72), 2004 Eylül - 2006 Temmuz ayları arası yaptıkları çalışmada her iki yılda da, Kasım ve Aralık aylarında HBoV pozitifliğinde artış saptamışlardır. Kesebir ve arkadaşları (68), Ocak - Aralık 2004 tarihleri arasında yaptıkları çalışmada HBoV pozitif hastaların Ocak - Nisan ve Ekim - Aralık dönemlerinde görüldüklerini, ancak Mayıs - Ağustos aylarında HBoV pozitifliği gösterilemediğini bildirmişler.

Chow ve arkadaşları (89), Ekim 2005 ile Ekim 2006 tarihleri arasında yaptıkları çalışmada, HBoV pozitifliğine başlıca sonbahar ve kış aylarında rastlamışlar, bu pozitifliğin Kasım ayında pik yaptığını saptamışlar. HBoV pozitifliği Mayıs ayında da devam etmiş ancak yaz aylarında (Haziran, Temmuz ve Ağustos) pozitif olguya rastlanmamış.

Zhang ve arkadaşlarının (93) Çin’de, üç kış mevsimini kapsayan, Kasım 2004 – Şubat 2006 yılları arasında yaptıkları çalışmada farklı yıllarda HBoV pozitifliği için istatistiksel anlamlılık saptamamışlar. HBoV pozitiflik hızı kış boyunca yüksek seyretmiş.

Bizim çalışmamız 1 Şubat 2009 ile 31 Mayıs 2009 tarihleri arasında yapılmıştır. Dört aylık süreçte topladığımız 120 örnekte tespit ettiğimiz 8 hastanın aylara göre dağılımına baktığımızda üç olgu Mart, beş olgu Nisan ayında başvurmuştu. Şubat ve Mayıs aylarında pozitif olgu gözlenmedi.

Yeni bir virus olan Human Bocavirus’un özellikleri ve mevsimsel dağılımı açısından daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle başka bir virusla ko-enfeksiyonlar yapabileceği belirtildiğinden, çeşitli çalışmalarla bu virusun davranış biçimini izlemek, özellikle akut alt solunum yolu enfeksiyonları ile sıklıkla hastanelere başvuran küçük çocuk hastaların karşılaşılabileceği riskleri bilmek açısından önemlidir.



## 6. ÖZET

### AKUT ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU TANISI İLE İZLENEN 5 YAŞ ALTI ÇOCUKLARDA HUMAN BOCA VİRUS (HBOV) PREVALANSI

Akut alt solunum yolu enfeksiyonları, çocukluk çağında mortalite, morbidite ve hastaneye yatışın en önemli nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu grup hastalarda solunum yolu enfeksiyonları daha çok viral kaynaklı olurken, önemli bir kısmında sebep belirlenememektedir.

Human Bocavirus (HBoV), ilk kez 2005 yılında İsveç'te alt solunum yolu enfeksiyonu gözlenen çocukların klinik örneklerinden izole edilmiştir. HBoV'nun tüm genomunun filogenetik analizleri sonucunda, virusun Parvoviridae ailesinde bulunan Bocavirus cinsindeki canine minute virus ve bovine parvovirus ile yakın ilişkili olduğu gözlenmiştir. Yakın zamana kadar bu virusun solunum yolu enfeksiyonlarındaki rolü bilinmiyordu. Fakat, son zamanlardaki çalışmalarla bu virusun özellikle 5 yaş altı çocukların akut alt solunum yolu enfeksiyonlarında etken olduğu gösterilmiştir.

1 Şubat 2009 ile 31 Mayıs 2009 tarihleri arasında yürüttüğümüz çalışmamızda, hastanemizin çocuk ve çocuk acil polikliniğinde akut alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı konulan 5 yaş altı, 77'si erkek, 43'ü kız toplam 120 hastanın nazofaringeal sürüntü örneği alınarak incelenmiştir. HBoV DNA'sı, kapsid olmayan protein 1 genini (NP1) hedefleyen primer dizilerinin kullanıldığı PCR yöntemi ile araştırılmıştır.

Sonuç olarak, 120 örnekten 8'inde (% 6.7) HBoV pozitif olarak saptanmıştır. HBoV pozitif hastaların yaş ortalaması 9 ay olarak bulundu.

HBoV pozitif 8 hastanın aylara göre dağılımında üç olgunun Mart, beş olgunun Nisan aylarında başvurduğu görülmüştür. Şubat ve Mayıs ayında pozitifliğe rastlanmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization: The World Health Report 2000-Health Systems: Improving Performance, World Health Organization, Geneva. 2000.
2. Fisher RG, Boyce TG: Bronchitis and Coughing Syndromes. *Moffet's Pediatric Infectious Diseases: A Problem-Oriented Approach*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 146
3. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, et al: The Tucson children's respiratory study: II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1232-46.
4. Arden EK, McErlean P, Nissen MD, et al: Frequent Detection of Human Rhinoviruses, Paramyxoviruses, Coronaviruses, and Bocavirus During Acute Respiratory Tract Infections. *J Med Virol* 2006; 78: 1232–1240.
5. Shay DK, Holman RC, Newman RD, et al: Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children. *JAMA* 1999; 282: 1440-1446.
6. Juven T, Mertsola J, Waris M, et al: Etiology of community acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 293–298.
7. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al: Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 12891–12896.
8. Bastien N, Brandt K, Dust K, et al: Human Bocavirus Infection, Canada. *Emerging Infectious Diseases* www.cdc.gov/eid Vol. 12, No. 5, May 2006
9. Allender T, Jartti T, Gupta S, et al: Human Bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(7): 904-10
10. Goodman D: Inflammatory disorders of the small airways. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Eds: *Nelson Textbook of Pediatrics* 17, ed., Philadelphia 2004, WB Saunders, 1414-1417.
11. Tristram DA, Welliver RC: Bronchiolitis. in Long SS, Pickering LK, Prober CG. Eds: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 2.ed., Philadelphia, 2003, Churchill Livingstone, 213-218.
12. Balfour I, Openshaw P: Viral infection. In Silverman M. Ed: *Childhood Asthma and Other Wheezing Disorders*. 2. ed., London, 2002, Arnold, 205-221.
13. Long CE, Mc Bride JT, Hall CB: Sequelae of respiratory syncytial virus

infections. A role for intervention studies. *Am. J Resp Crit Care Med.* 1995; 151: 1678-1680.

14. Çokuğraş H: Bronşiyolit Tanı ve Tedavisi. ed: Dağlı E, Karakoç F: *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitapevi. İstanbul, 2007:133-137

15. Çokuğraş H, Karadağ B, Dağlı E, et al. Toraks Derneği-Akut bronşiyolit tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2002; 3: 31-35.

16. Isaacs D: Is bronchiolitis an obsolete term ? *Current Opin Pediatr.* 1998; 10: 1-3.

17. Modl M, Eber E, Weinhandl E, et al: Assesment of bronchodilator responsiveness in infants with bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 763-768.

18. Patel H, Platt R, Lozano JM, et al: Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004: CD004878.

19. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, et al: Systemic corticosteoids in infant bronchiolitis: *A meta-analysis*. *Pediatrics.* 2000; 105: 44-48.

20. Boche L, Ferrero ME, Cuestas E, et al.: Indications of conventional chest physiotherapy in acute bronchiolitis. *Medicina.* 2004; 64: 198-200.

21. McIntosh K, Harper M: Acute Uncomplicated Pneumonia. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003: 219-25.

22. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al: Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 977-88.

23. Ostapchuk M, Roberts D, Haddy R: Community-Acquired Pneumonia in infants and Children. *Am Fam Physician* 2004; 70: 899-908.

24. McIntosh K: Community-acquired pneumonia in children. *N Eng J Med,* 2002; 346: 429-37.

25. Kocabaş E: Çocukluk çağında toplum kökenli pnömonilerde tanı ve tedavi. ed: Dağlı E, Karakoç F: *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitapevi. İstanbul 2007;139-153

26. WHO. The World Health Report 2005: Redesigning child care: Survival,

growth and development. Geneva: World Health Organization, 2005;127-43.

27. Stein TR, Marostica JC: Community-acquired pneumonia. *Paediatr Respir Rev*. 2006; 7: 136-37.

28. Obaro SK, Madhi SA: Bacterial pneumonia vaccines and childhood pneumonia: are we winning, refining, or redefining? *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 150-61.

29. McCracken GH Jr: Etiology and treatment of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 373-77.

30. Ahmad OB, Lopez AD, Inoue M: The decline in child mortality: a reappraisal. *Bull World Health Organ* 2000; 78: 1175-91.

31. WHO. The world health report 2002: reducing risk, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization, 2002.

32. Black RE, Morris SS, Bryce J: Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet* 2003; 361: 2226-34.

33. Williams BG, Gouws E, Bosch Pinto C, et al: Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infectious Diseases* 2002; 2: 25-32.

34. Mulholland K: Global Burden of Acute Respiratory infections in Children: Implications for Interventions. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 469-74.

35. Zar HJ: Pneumonia in HIV-infected and HIV-uninfected children in developing countries: epidemiology, clinical features and management. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 176-82.

36. Sazawal S, Black RE, et al: Effect of pneumonia case management on mortality in neonates, infants, and preschool children: a meta-analysis of community-based trials. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 547-56.

37. Mulholland K: Magnitude of the problem of childhood pneumonia. *Lancet* 1999; 354: 590-92.

38. Vital Statistics of the United States. Hayytsville, MD: National Center for Health Statistics 1998; 98-105.

39. TC. Hükümeti - UNICEF 2001-2005 İşbirliği Programı. Türkiye'de Çocuk ve Kadınların Durumu Raporu. Aralık 2000: 103-85.

40. Sağlık bakanlığı ulusal hastalık yükü- maliyet etkinlik çalışması (UHY-ME çalışması, 2000 Türkiye).

41. Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu ve Ateşin Prevalansı ve Tedavisi, in: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2003. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü. Ankara: Türkiye; 2004; 136-139.

42. Juven T, Mertsola J, Waris M, et al: Etiology of communityacquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19: 293-8.

43. Michelow IC: Epidemiology and Clinical Characteristics of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. *Pediatrics* 2004; 113: 701-7

44. Kocabaş E, Yalçın E, Akın L, et al: Çocukluk Çağında Toplum Kökenli Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi. Erişkin ve Çocuklarda Toplum Kökenli Pnömoniler Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2002; 3 (Ek-3): 19-30.

45. Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, et al: The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and managment. *Pediatrics*, 2004; 113: 1735-40.

46. File TM: Community-associated meticilline resistant Stapylococcus aureus: not only a cause of skin infections, also a new cause of pneumonia: editorial review. *Curr Opin Infect Dis*, 2005; 18: 123-24.

47. Korppi M: Community-Aquired Pneumonia in Children. issues in Optimizing Antibacterial Treatment. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 821-832.

48. World Health Organization. The managment of acute respiratory infection in children. *Practical guidelines for outpatient care*. Geneva: WH01995.

49. Redd SC, Vreuls R, Metsing M, et al: Clinical signs of pneumonia in children attending a hospital outpatient department in Lesotho. *Bull World Health Organ* 1994; 72: 113

50. Korppi M, Kiekara O, Heiskanen-Kosma T, et al: Comparison of radiological findings and microbial aetiology of childhood pneumonia. *Acta paediatr* 1993; 82: 360-363.

51. Donnelly LF: Imaging in immunocompotent children who have pneumonia. *Radiol Clin N Am*. 2005; 43: 253-65.

52. Heulitt MJ, Ablow RC, Santos CC, et al: Febril infants less than 3 months old: value of chest radiography. *Radiology* 1988; 167: 135-137.

53. McIntosh K, Harper M: Complication of Acute Pneumonia. in: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003; 225-231.
54. Ramsey BW, Marcuse EK, Foy HM, et al: Use of bacterial antigen detection in the diagnosis of pediatric lower respiratory tract infections. *Pediatrics* 1986; 78: 1-9.
55. Principi N, Esposito S, Blasi F, et al: Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1281-1289.
56. Nohynek H, Valkeila E, Leinonen M, et al: Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 484-90.
57. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M, et al: White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J* 1997; 10: 1125-9.
58. Heiskanen-Kosma T, Korppi M: Serum C-reactive protein cannot differentiate bacterial and viral aetiology of community-acquired pneumonia in children in primary health care settings. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 399-402.
59. Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T: Serum Procalcitonin Concentrations in Bacterial Pneumonia in Children: A negative Result in Primary Healthcare Settings. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 56-61.
60. Dhawan A, Narang A, Singhi S: Hyponatremia and the inappropriate ADH syndrome in pneumonia. *Ann Trop Paediatr* 1992; 12: 455-462.
61. Singhi S, Dhawan A: Frequency and significance of electrolyte abnormalities in pneumonia. *Indian Pediatr* 1992; 29: 735-740.
62. Barson WJ: Treatment of community acquired and nosocomial pneumonias in children. Version 12.3 [http:// www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (accessed August, 2004).
63. Hale KA, Isaacs D: Antibiotics in childhood pneumonia. *Paediatr Respir Rev*. 2006; 7: 145-51.
64. <http://www.dpvweb.net/notes/showgenusmembers.php?genus=Bocavirus>
65. McIntosh K: Human Bocavirus: Developing Evidence for Pathogenicity. *J Infect Dis* 2006; 194: 1197-1199.

66. Maggi F, Andreoli E, Pifferi M, et al: Human Bocavirus in Italian patients with respiratory diseases. *J Clin Virol* 2007; 38: 321-325.
67. Bastien N, Brandt K, Dust K, Ward D, Li Y: Human Bocavirus infection, Canada. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 848-850.
68. Kesebir D, Vazquez M, Weibel C, et al: Human Bocavirus in Young Children in the United States: Molecular Epidemiological Profile and Clinical Characteristics of a newly Emerging Respiratory Virus. *J Infect Dis* 2006; 194: 1276-1282
69. Sloots TP, McErlean P, Speicher DJ, et al: Evidence of Human Coronavirus HKU1 and Human Bocavirus in Australian children. *J Clin Virol* 2006; 35: 99-10
70. Ma X, Endo R, Ishiguro N, et al: Detection of Human Bocavirus in Japanese children with lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1132-1134.
71. Weissbrich B, Neske F, Schubert J, et al: Frequent detection of bocavirus DNA in German children with respiratory tract infections. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 109.
72. Pozo F, Garcia M, Calvo C, et al: High incidence of human bocavirus infection in children in Spain. *J Clin Virol* 2007; 40: 224-228.
73. Kaplan N, Dove W, Abu-Zeid A, et al: Human Bocavirus Infection among Children, Jordan. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1418-1420.
74. Mannig A, Russel V, Eastick K, et al: Epidemiological Profile and Clinical of Human Bocavirus and Other Human Parvoviruses. *J Infect Dis* 2006; 194: 1283-1290.
75. Foulongne V, Rodiere M, Segondy M: Human Bocavirus in children. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 862-863.
76. Vicente D, Cilia G, Montes M, et al: Human Bocavirus a Respiratory and Enteric Virus. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 636-637.
77. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA: *Medical Microbiology*. 5th ed. Philadelphia: ASM press; 2005: pp. 177-183, 473-489, 697-707, 817-821, 935-939.
78. Ball CB: Respiratory Syncytial Virus. Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR (eds). *Princ Pract Clin Virol Cnichester*: John Wiley and Sons; 1994: 270.

79. Zuccotti GV, Gracchi N, Sala D, Salvini F: Nosocomial infections at pediatric age. *Pediatr Med Childr* 2002; 24: 177-185.
80. Fry A.M, Lu X, Chittaganpitch M, et al: Human Bocavirus a Novel Epidemiologically Associated with Pneumonia Requiring Hospitalization in Thailand. *J Infect Dis* 2007; 195: 1038-1045.
81. Foulongne V, Olejnik Y, Perez V, et al: Human Bocavirus in French children. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1251-1253.
82. Yılmaz G, Uzel N, Isık N, Baysal SU, Aslan S, Badur S: Viral lower respiratory tract infections in children in İstanbul. *T Ped Infect Dis J* 1999; 18: 173.
83. Treanor JJ: Respiratory Infection. Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG(eds). *Clinical Virology*. New York: Churchill Livingstone; 1997: 7-22.
84. Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al: Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 2004; 10: 368–373.
85. Midilli K, Yılmaz G, Türkoğlu S, et al: Akut solunum yolu infeksiyonu olan çocuklar ve erişkinlerde insan Bocavirusu DNA'sının polimeraz zincir reaksiyonu ile saptanması. *Klinik 2007 XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı*. 14-18 Mart 2007:Belek-Antalya.2007; 20: 298
86. Jacques J, Moret H, Renois F, et al: Human Bocavirus quantitative DNA detection in French children hospitalized for acute bronchiolitis. *J Clin Virol* 2008; 43(2): 142-7
87. Chung JY, Han TH, Kim SW, et al: Detection of viruses identified recently in children with acute wheezing. *J Med Virol* 2007; 79: 1238-1243
88. Smuts H, Workman L, Zar JH: Role of human metapneumovirus, human coronavirus NL63 and human bocavirus in infants and young children with acute wheezing. *J Med Virol* 2008; 80: 906-912
89. Chow BDW, Huang YT, Esper FP: Evidence of human bocavirus circulating in children and adults, Cleveland, Ohio. *J Clin Virol* 2008; 43: 302-306
90. Tan HB, Lim EA, Seah SG, et al: The incidence of human bocavirus infection among children admitted to hospital in Singapore. *J Med Virol* 2009; 81: 82-89
91. Lau SKP, Yip CCY, Que T, et al: Clinical and molecular epidemiology of human bocavirus in respiratory and fecal samples from children in Hong Kong. *J Infec Dis* 2007; 196: 986-993



92. Lin JH, Chiu SC, Lin YC, et al: Clinical and genetic analysis of human bocavirus in children with lower respiratory tract infection in Taiwan. *J Clin Virol* 2009; doi: 10.1016/j.jcv.2008.12.018

93. Zhang L, Tang L, Xie Z, et al: Human bocavirus in children suffering from acute lower respiratory tract infection in Beijing Children's Hospital. *Chi. Med J* 2008; 121 (17): 1607-1610

