

# ÇOCUKLUK ÇAĞI ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA YENİ ETKENLER

## NEW ETIOLOGICAL AGENTS OF CHILDHOOD LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Senem Alkan<sup>1</sup>, Özge Yılmaz<sup>2</sup>, Hasan Yüksel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Manisa

<sup>2</sup>Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Alerji BD Ve Solunum Birimi, Manisa

### ÖZET

Çocukluk çağının en sık enfeksiyon grubunu oluşturan alt solunum yolu enfeksiyonlarından (ASYE) sıklıkla viral etkenler sorumlu tutulur. Bunlar arasında İnfluenza, Parainfluenza, Adenovirüsler ve Respiratuar sinsit-yel virüs (RSV) yer alır. Son yıllarda, ASYE bulguları olanlarda metapnömovirüs, avian influenza A, H5N1, SARS coronavirüs gibi yeni etkenler saptanmıştır. Paramiksovirüs ailesinden bir RNA virüs olan metapnömovirüs, özellikle tropikal ülkelerde ilkbahar ve yaz aylarında sık saptanır. Hem üst hem de alt solunum yolunu ilgilendiren bulgular ile ortaya çıkabilir. RNA virüsü olan Coronavirüsler, sıklıkla ASYE, daha nadiren ise ÜSYE bulguları ile ortaya çıkabilir. SARS (Severe acute respiratory syndrome-ağır akut solunum yetmezliği sendromu), corona virüs ailesine aittir. Küçük DNA virüslerden olan polyomavirüsler ise, asemptomatik gidişten ağır ASYE bulguları olan klinik tabloya kadar geniş bir yelpazeye neden olurlar. Bocavirüsler ise parvovirüs ailesinden olan alt solunum yolu enfeksiyon etkenleridir. İnfluenza ise, H1N1 ve H5N1 gibi farklı serotipleri nedeni ile epidemik ve pandemi nedeni olabilen solunum yolu enfeksiyon etkenidir.

Sonuç olarak, ASYE'lerinin klinik bulguları ve prognozu çoğunlukla nonspesifik olmakla birlikte, etiyolojik etken ile ilişkilidir. Bu nedenle, etken olan ajanlarla ilgili prevalans ve insidansın daha net olarak ortaya çıkarılması için çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Alt solunum yolu enfeksiyonu, influenza, metapnömovirüs, coronavirüsler, bocavirüs, polyomavirüs

#### Yazışma Adresi:

Uz.Dr. Özge Yılmaz

Uncubozköy mh. Altın site. B blok.

D:6 MANİSA

e-posta:

oyilmaz\_76@hotmail.com

**ABSTRACT:**

Viral etiological agents are commonly encountered in lower respiratory tract infections (LRTI) that comprise the most common infectious disease group of childhood. These agents include Influenza, Parainfluenza, Adenoviruses and Respiratory syncytial viruses (RSV). Recently, new etiological agents such as metapneumovirus, avian influenza A, H5N1 and SARS coronaviruses have been detected in children with LRTI findings. Metapneumovirus, which is an RNA virus member of the Paramyxovirus family, is commonly encountered in tropical countries during spring and summer. It might present with symptoms involving both upper and lower respiratory tract. Coronaviruses that are RNA viruses present commonly with LRTIs but rarely may cause upper respiratory tract findings. SARS (Severe acute respiratory syndrome) belongs to the corona virus family. Polyomaviruses that are small DNA viruses cause a wide spectrum of clinical findings that range from aseptomatic infection to severe LRTI findings. Bocaviruses from Parvovirus family are other LRTI etiologic agents. Influenza viruses are LRTI agents that may lead to epidemics and pandemics due to their different serotypes like H1N1 and H5N1.

In conclusion, clinical findings and prognosis of LRTIs, though usually nonspecific, depend on the etiological agent. Therefore, further research is required to identify prevalence and incidence of these etiological agents.

**Key words:** Lower respiratory tract infection, influenza, metapneumovirus, coronavirus, bocavirus, polyomavirus

**GİRİŞ**

Tüm dünyada akut solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) çocukluk çağının en sık enfeksiyon grubunu oluşturur (1). Etkin antibiyoterapiler ve ileri destek tedavilerinin geliştirilmesi ile birlikte mortalite azalmakla birlikte, morbidite yüksek seyretmektedir (1). ASYE'leri, hastanın yaşı, yaşam koşulları ve epidemiyolojik özelliklerine göre değişkenlik göstermekle birlikte, kullanılan tanı yöntemleri de farklılıklara neden olabilmektedir (2, 3).

Toplum kökenli ASYE'lerinin %40 ile %60'ında etiolojide yer alan mikrobiyolojik etken saptanamaz (1). Sıklıkla viral etkenler sorumlu tutulmaktadır. İzole edilen mikrobiyolojik ajanlar arasında, bakterilerden *Streptococcus pneumoniae*, *Mikoplazma pneumoniae*, *Klamidya pneumoniae*; virüslerden Influenza,

Parainfluenza, Adenovirüsler ve Respiratuar sinsityel virüs (RSV) yer alır. RSV, Parainfluenza ve İnfluenza özellikle erken çocukluk döneminde oldukça ölümcül seyredilmektedir (4). Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) başta olmak üzere tanı yöntemlerinin artışı ile birlikte izole edilebilen ASYE etken sayısı artmıştır (5). Özellikle bir yaş altındaki çocuklarda bu etkenlere bağlı yatış sıklığı yüksektir (4). İnfluenza aşısının kullanımı ile azalan hastaneye yatış sıklığının RSV ve parainfluenza aşılarının kullanımı ile daha da azalacağı düşünülebilir (4). Bu sayılan viral etkenler arasında rinovirüsler sadece ASYE etkeni olarak değil astımlı hastalarda etken olmaları nedeni ile de önem taşımaktadırlar (6).

Son yıllarda, farklı klinik tablolar ile ortaya çıkan yeni etken patojenler saptanmıştır ve bunlar arasında metapnömovirüs, H1N1 ve H5N1 influenza A, SARS

coronavirüs, bocavirüs ve insan metapnömovirüsleri yer almaktadır (Tablo 1) (1). Bu derlemenin amacı ASYE etkeni olarak daha güncel izole edilmiş bu etkenlerin gözden geçirilmesidir.

**Tablo 1. Çocukluk Çağı Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Yeni Etmenler**

Influenza virusler (H5N1, H1N1)
Bocavirusler
Metapnömovirusler
Corona virusler
Polyomavirusler KI ve WU

### İNFLUENZA VİRUSLERİ

Influenza virusları hem hayvanlar hem de insanlarda uzun yıllardır enfeksiyon oluşturmakta ve epidemi ve pandemi yapabilmektedir (7). Hemagglutinin ve nöraminidaz virusun temel yüzey antijenik glikoproteinleridir ve bu proteinlerin farklı tipleri olması nedeni ile değişik kombinasyonlar ortaya çıkabilmektedir (7). Bu birbirinden farklı kombinasyonlar sonucunda farklı influenza tipleri ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda epidemi ve pandemi oluşturmaları nedeni ile en çok tartışılan iki influenza virusu tipi H5N1 ve H1N1'dir .

#### H5N1 AVIAN INFLUENZA

H5N1 ağır pnömöni tablosu yaratan bir influenza A virüsüdür (8). Ortomiksovirus ailesinden olup kuşlar aracılığıyla taşınmaktadır (8). Geçtiğimiz yüzyılda üç büyük influenza pandemisi yaşanmıştır. Virüsün yapısında olan hemagglütinin ve nöraminidazdaki yıllık olan minor değişiklikler varyasyonu sağlamakta olup humoral immünite üzerinde etkili olmaktadır. Her üç pandemide de (1918, 1957 ve 1968) etken olan virus, insan ve avian influenza'nın (insanda replikasyon yaparak enfeksiyon yapmada yeterli olmayan) birleşmesi ile yeni ve daha patogen virus ortaya çıkması sonucunda oluşmuştur (9).

İlk olarak 1997 yılında Hong-Kong'da 18 insanda solunum yolu enfeksiyonu yaratarak %33 mortalite oluşturan H5N1 virusu, 2003 yılında Çin'de ilk vakanın tespitinden sonra laboratuvarında saptanmıştır (8,9). Toplam olarak 379 olgu saptanmış ve 239 kişide enfeksiyon mortal seyretmiştir (9). Toplam 14 bölgede H5N1 ile enfekte olgu saptanmıştır ve bu bölgeler arasında Asya, Afrika,

Orta doğu, Çin, Endonezya, Mısır, Taylan, Türkiye ve Vietnam yer almaktadır (9). Türkiye'de H5N1, ilk olarak 2005 yılında Doğu Anadolu'daki kuşlarda saptandı (10). İlk salgın Balıkesir'de 2005 Ocak ayında, ikinci salgın ise Doğu Beyazıt'ta 2005 Kasım ayında görüldü (11). 2006 Ocak ayı itibari ile Türkiye'de toplam 12 olgu saptanmış ve bunların dördü fatal seyretmiştir (11).

Özellikle kuş pisliği ya da sıvıları ile temas eden çocuklarda hastalık gözlenmiştir (9). Hasta kişilerin ailelerindeki diğer bireylerde hastalığın görülmesi insandan insana geçişi desteklemiştir (9). Klinik semptomları oldukça ağır olup, ARDS tablosu ortaya çıkmaktadır (9). Özellikle çocukluk çağında daha ağır seyreden enfeksiyonun bu yaş grubundaki mortalitesi %63 olarak rapor edilmektedir (9).

Hastalığın tanısı PCR ile ya da solunum yollarından alınan sekresyonlarda virusun üretilmesi ile konulmaktadır (8, 9). Test daha çok hastalığın sık görüldüğü ülkelere seyahat edenlere önerilmektedir (9).

#### H1N1 SWINE INFLUENZA

İlk olarak 2009 yılı Ocak ayında başlayıp Nisan ayına kadar bildirilen influenza olgularında yeni bir etken olan H1N1 görülmesi üzerine Dünya Sağlık Örgütü yeni bir salgın için alarm vermiştir (12). İlk olarak Meksika ve Güney California'da görülen H1N1 tipi influenza virusu hızlı yolculuk olanaklarının geliştiği çağımızda kısa süre içinde diğer ülke ve kıtalara yayılmıştır (12). Ajanın ilk saptandığı ülke olan Meksika'da 1 Mart ve 29 Mayıs 2009 tarihleri arasında solunum bulguları ortaya çıkan 41998 kişinin 25127 tanesi H1N1 için test edilmiş ve bunların 5337 tanesinde ajana rastlanmıştır (12).

Hastalığın en sık semptomları; yüksek ateş, solunum yolu semptomları, halsizlik ve miyalji olarak tanımlanmıştır ve çoğu hastada akciğer grafisinde infiltrasyon ve akciğer hasarını görülmüştür (13). Özellikle küçük yaş grubunda daha ağır bulgular ortaya çıkarabilmektedir ve çocuklarda astım varlığı önemli bir risk oluşturmaktadır (14).

Tanıda kullanılan polimeraz zincir reaksiyonunun (PCR) duyarlılığı oldukça yüksektir (15). Ancak hızlı testlerin duyarlılığının yeterli olmadığı ve bu nedenle sonuçlarının dikkatli yorumlanmasının gerektiği vurgulanmaktadır (15).

Mevsimsel olarak yapılan influenza aşısı H1N1 influenza enfeksiyonundan koruma sağlamamaktadır

(12). Tedavi konusunda kesin veriler olmasa da gözlemler influenza nedeni ile hastaneye yatırılan hastalara erken dönemde oseltamivir ve zanamivir gibi nöraminidaz inhibitör tedavi başlanmasının yararlı olduğunu göstermektedir (16, 17). Hastalık başladıktan sonra 48 saatten geç başvuran hastalarda da tedavinin yararlı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ortaya çıkabileceği için bazı seçilmiş hastalarda antibiyotik tedavisi de gerekebilmektedir (16). Bununla birlikte yoğun bakım gereksinimi ortaya çıkan akut akciğer hasarı olan hastalarda uzun süreli düşük-orta doz kortikosteroid tedavisinin yararını gösteren seriler de yayınlanmıştır (17).

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı tarafından 23.11.2009 tarihi itibari ile halen pandemik grip sebebiyle hastanelerde yatan hasta sayısı 301’dir. Bunların 59’unun takip ve tedavisi yoğun bakımlarda sürdürülmektedir. 31 hasta solunum destek cihazına bağlı olarak takip edilmektedir. Hayatını kaybedenlerden 63 kişide pandemik grip açısından risk taşıyan altta yatan kronik hastalık, 2 kişide gebelik olduğu tespit edilmiştir. Pandemi gripten kaybedilen vaka sayısı 112 olmuştur. Ülke genelinde inaktif aşı uygulaması öncelik sırası risk gruplarına göre belirlenerek başlanmıştır. Pandemi Yürütme Kurulu’nun almış olduğu tavsiye kararı doğrultusunda; 24 Kasım 2009 tarihinden itibaren 24 yaş ve altındaki kişilere talep ettikleri takdirde aşı uygulamasına başlanılmıştır. Hastaneye yatırılan ağır olgularda tanısal test ve oseltamivir tedavisi Sağlık Müdürlükleri aracılığı ile ücretsiz olarak sağlanmaktadır.

## BOCAVİRUS

Parvovirüs ailesinin üyelerinden biri olan bocavirus, ilk olarak İsveçli çocukların solunum yolu sekresyonlarından izole edilmiştir (18). Bocavirus, diğer parvovirüs ailesi üyeleri gibi RNA virüsüdür (19). Bocavirusun tüm genomunun filogenetik analizleri sonucunda, virusun Parvoviridae ailesinde bulunan Bocavirus cinsindeki canine minute virus ve bovine parvovirusler ile yakın ilişkili olduğu gözlemlendi. Bocavirus; ilk olarak 2005 yılında solunum yolu sekresyonlarından izole edilmiştir (20). 18-26 nm çapında, 4-6 kb uzunluğunda lineer tek sarmallı DNA genomu içeren, iközahedral kapsidi ve zarfsız virüstür (20).

Üç ay - 6 yaş arası çocukların nazofaringeal sekresyonlarında saptanması nedeni ile solunum yolu sekresyonları ile enfeksiyon yarattığı hipotezine inanılmaktadır (19). Pediatrik yoğun bakım hastalarında

son yıllarda izole edilebilen bir ajandır (5). Bocavirus, ASYE etkeni olarak İnfluenza, Metapnömovirüs, Adenovirüs ve Parainfluenza kadar önemli olmakla birlikte, epidemiyolojik olarak RSV’ den daha önemsiz bulunmaktadır. Altta yatan kronik bir hastalık varlığı Bocavirus enfeksiyonuna yatkınlığı arttırmaktadır. Acil servise ASYE bulguları ile başvuran çocuklarda Bocavirus önemli bir etken olmamakla birlikte, diğer viral ASYE etkenleri ile birlikte önemli hale gelmektedir (7).

Solunum yolu enfeksiyonu ile uyumlu klinik bulgular yanında gastrointestinal ve deri ile ilgili yakınmalar da klinik tabloda önemlidir. Yapılan çalışmalarda Bocavirus’ un süt çocukluğu döneminde ateşli bir enfeksiyon etkeni olduğunu ortaya koymaktadır. Ateş, öksürük, rinore, karın ağrısı, diare, dispne ve deri bulguları yaklaşık olarak bir hafta sürmekle birlikte fizik bakıda genel durumu iyi ve hastaneye yatış gereksinimi olmayan çocuklar olabilmektedir. Tüm bu semptomlar yaklaşık 1 hafta kadar sürmekte olup, fizik bakıda çok hasta görünümü olmayan ve hastaneye yatış gerektirmeyen çocuklar ile karşılaşılır (21).

Virusun tek başına solunum yolu enfeksiyonuna sebep olup olmadığı, ko-enfeksiyonların sıklığı ve kliniğe olan etkisi, yaş ve cinsiyet dağılımı, mevsimsel özellik gösterip göstermediği gibi konular henüz aydınlatılamamıştır. Parvovirüs ailesinden insanları enfekte edebilen ikinci ajan olan bocavirus özellikle infantlar da ve küçük çocuklarda solunum yolu ve gastrointestinal enfeksiyonlara neden olmaktadır (21).

## METAPNÖMOVİRÜS

Çocukluk çağı alt solunum yolu enfeksiyonları içinde yeni tanımlanmış bir ajan olmakla birlikte erişkin dönemde immunsuprese kişilerde sık görülmektedir. Paramiksovirüs ailesinin üyesi olan bir RNA virüsüdür (22). Metapnömovirüs, 13 kb büyüklüğünde genoma sahip bir RNA virüsü olmakla beraber enfektivite fusion proteini ile sağlanabilmektedir (23, 24). Bu virüsün doku kültüründe üremesi zor olup ancak PCR ile izole edilebilmektedir. ASYE etkeni olarak sıklığı mevsimsel değişkenlik göstermekle birlikte tüm ülkelerde görülebilmektedir. Özellikle tropikal ülkelerde ilkbahar ve yaz aylarında sıklığı artar (22).

İlk olarak 2001 yılında Hollanda da nazofaringeal aspiratlardan tanımlanan bu patojen klinik olarak yine paramiksovirüs ailesinden olan RSV ile benzerlik göstermektedir (1, 22). Prodrom dönemi 5-6 gün sürdükten sonra rinore, ateş yüksekliği, öksürük ve hışlıtından

oluşan klinik belirtiler ortaya çıkar (22). Hastaların bir kısmında perihiler infiltrasyon, peribronşial infiltrasyon ve hava hapsi alanlarından oluşan radyolojik bulgular da izlenebilir (1).

Klinik olarak öksürük ve 39 °C'e varan ateş yüksekliği ile belirti verebilir ve bu durumda üst solunum yolu enfeksiyonu ile ayırıcı tanısı zorluk oluşturur (22). Metapnömovirüs enfeksiyonuna bağlı klinik tablolar arasında otitis media, diare, pnömöni, krup, döküntü, konjunktivit ve febril konvülsiyonlar yer alır (1). Bunlar yanında, bronşit benzeri wheezing ve akciğer grafisinde infiltrasyonlar da olabilir (22).

Laboratuarda lenfopeni, transaminaz yüksekliği ve CRP yüksekliği saptanabilir (1). Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonuna yol açarak bronşiolit, pnömöni, astım alevlenmesine neden olabilir. Semptomlar respiratuar sinsityal virus (RSV) ve diğer solunum yolu viruslarına bağlı enfeksiyonlara oldukça benzerdir. Öksürük, ateş yüksekliği, solunum zorluğu, burun akıntısı ve konjesyon gelişimi görülür (23, 24). Hematolojik malignitesi olan ya da kök hücre nakli yapılmış hastalardaki HMPV enfeksiyonlarının, genelde alt solunum yolunu da içine alacak şekilde yayılma gösterdiği, bu hastalarda koenfeksiyonların da sık olduğu bildirilmiştir (23, 24).

Tedavide konservatif önlemler dışında etkin bir antibiyoterapi ya da aşı bulunmamaktadır (23).

### **CORONAVİRÜS**

2004 yılında tanımlanan coronavirüs, coronavirüs ailesinden bir RNA virüsüdür. Genomik yapısını 16-31 kb büyüklüğünde ve poliandrik yapıdaki RNA oluşturur (25). Pediatrik yaş grubunda daha sıklıkla OC43, 229E, NL63 ve HKU1 tipi enfeksiyon yaptığı görülmüştür. Bu serotiplendirmelerden daha sıklıkla NL63 ve HKU1 tipinin hastaneye yatış etkeni olduğu görülmüştür (26). 3.5 yaş civarında NL-63 tipi için serokonversiyon pozitif olmaktadır ve ancak ELISA yöntemi ile gösterilebilmektedir (25). En sık rastlanan tip olan NL-63 ilk olarak Hollanda'da konjuktivitli ve bronşiolitli olgularda izole edilmiştir. HKU-1 ise 71 yaşında prodüktif vasıflı öksürüğü ve ateşi olan bir olgudan izole edilmiştir. 229E ve OC43 daha sık olarak üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olmakta olup bir kısım soğuk algınlığından sorumludur, ayrıca infantil dönemde ve immun suprese erişkinlerde alt solunum yolu enfeksiyonlarına da neden olabilmektedir (26).

Coronavirüsler, daha sık olarak ASYE etkeni olmakla birlikte, üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni

de olabilmektedir (26). 2003 yılı Nisan-Haziran ayları arasında şiddetli ARDS tablosuna neden olan epidemik salgın yaşanmıştır. Bu salgına neden olan ajan SARS (Severe acute respiratory syndrome-ağır akut solunum yetmezliği sendromu), corona virüs ailesine aittir ve oldukça acil ve ciddi sonuçlar doğurabilen bir durum yaratmakla birlikte Vietnam, Kanada ve Hong Kong'a kadar yayılmıştır (27). Coronavirüs ailesinden olan SARS virüsü RNA virüsü olup insanlarda enterit ve atipik pnömöni tablosuna neden olabilirken kuş ve memeli hayvanlarda da enfeksiyon yaratabilmektedir. 30kb büyüklüğündeki RNA'sı ile en büyük RNA virüslerindedir ve hastalıktan önce 1 hafta kadar prodrom dönemi olmakla birlikte gribal enfeksiyonlar şeklinde semptom vermektedir (27).

### **POLYOMA VİRÜSLER**

Polyomaviruslar küçük DNA viruslarından olup deneysel çalışmalarda onkojenik potansiyel gösteren bir ajandır (28). Çift sarmallı DNA'sı olup 40-50 nanometre uzunluğunda küçük ve ikozahedral yapıdadır.

Polyomaviruslar, papovavirus ailesine mensup olup, BKV ve JCV 1971 yılında bulunmuştur. Erişkinlerin büyük kısmında bulunduğu düşünülmektedir. Ancak primer enfeksiyon etkeni olarak sayılmamaktadır ve primer enfeksiyon genellikle asemptomatik gidişlidir (25, 28, 30). Yaşam boyu vücutta kalıp immunsuprese durumlarda aktive olarak hemorajik sistit, nefropati, progresif multifokal lökoensefalopatiye neden olabilmektedir (28). KIV ve WUV ise 2007 yılında PCR ile solunum yolu sekresyonlarından izole edilmiş olup kan ya da idrarda bu virüsün DNA'sına rastlanmamıştır. MCV ile Merkel hücreli kanser arasında ilişki bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, WUC'un semptom vermeden de enfeksiyon yaratabileceği izlense de KIV genellikle gürültülü bir tablo göstermektedir (29, 30). Nazal yıkama solüsyonlarından bu virüsü izole etmek mümkündür. Klinik belirtileri ise, en sık pnömöni (%40), bronşiolit (%25) ve alt solunum yolu enfeksiyonu ile ortaya çıkmaktadır (30). Öksürük, rinore, kusma, ishal, stridor, döküntü de klinik bulgular arasında yer alabilir. Periferik yaymada lökositoz ya da lökopeni olabilir. Radyolojik incelemelerde, infiltrasyon, hiperinflasyon, peribronşial kalınlaşma görülebilir (30).

Bu şekilde kliniğe başvuran hastalara antimikrobiyal ajanlar, bronkodilatörler, inhale steroid tedavisi sıklıkla verilmektedir (31).

## SONUÇ

Tüm dünyada, ASYE'ları çocukluk çağıının sık rastlanan hastalığıdır ve özellikle gelişmekte olan ya da az gelişmiş ülkelerde 5 yaş altındaki çocukların ölüm nedenleri arasında önemli yer tutar. ASYE'ları etken olan ajanlardan bağımsız olarak çoğunlukla nonspesifik klinik bulgularla seyretmektedir. Bugüne değin bir çok etken izole edilmiş olmakla birlikte son yıllarda tanınan yöntemlerdeki gelişmeler ile birlikte yeni enfeksiyon ajanları da izole edilmiştir. Bu ajanlar hakkında tüm dünyada yapılan çalışmalar, henüz çok yeterli olmayıp daha kapsamlı ve geniş çalışmalara gereksinim vardır. Daha geniş çapta yapılacak olan çalışmalarla, bu ajanlarla ilgili prevalans ve insidansın daha net olarak ortaya çıkarılmasını sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

- Alto WA. Human metapneumovirus: a newly described respiratory tract pathogen. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17: 466-469.
- Farshad N, Saffar MJ, Khalilian AR, Saffar H. Respiratory viruses in hospitalized children with acute lower respiratory tract infections Mazandaran Province, Iran. *Indian Pediatr* 2008; 45: 590-592.
- Yüksel H, Yılmaz O, Akçali S, Söğüt A, Yılmaz Ciftdoğan D, Urk V, Ertan P, Sanlıdağ T. [Common viral etiologies of community acquired lower respiratory tract infections in young children and their relationship with long term complications] *Mikrobiyol Bul* 2008; 42: 429-435.
- Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR, Weinberg GA, Coulen C, Poehling KA, Shone LP, Balter S, Hall CB, Erdman DD, Wooten K, Schwartz B; New Vaccine Surveillance Network. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics* 2004;113:1758-1764.
- Kelly JT, Busse WW. Host immune responses to rhinovirus: mechanisms in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 671-682.
- Matthew J, Pinto Pereira LM, Pappas TE, Swenson CA, Grindle KA, Roberg KA, Lemanske RF Jr, Lee WM, Gern JE. Distribution and seasonality of rhinovirus and other respiratory viruses in a cross-section of asthmatic children in Trinidad, West Indies. *Ital J Pediatr* 2009;35:16.
- Sym D, Patel PN, El-Chaar GM. Seasonal, avian, and novel H1N1 influenza: prevention and treatment modalities. *Ann Pharmacother*. 2009;43:2001-2011.
- Dogan N, Ozkan B, Boga I, Kizilkaya M, Altındağ H. A succesful treatment of avian influenza infection in Turkey. *J Trop Pediatr* 2009;55:268-271.
- Brodzinski H, Ruddy RM. Review of new and newly discovered respiratory tract viruses in children. *Pediatr Emerg Care* 2009; 25: 352-360.
- Ozbay B, Sertoğullarından B, Tekin M, Altınöz O. Influenza-associated pneumonia in a Turkish area with endemic avian influenza. *Respirology* 2008;13:444-446.
- Altıok E, Taylan F, Yenen OS, Demirkeser G, Bozaci M, Onel D, Akcadag B, Iyisan AS, Ciblak M, Bozkaya E, Yüksel S, Badur S. Mutations in Influenza A virus (H5N1) and possible limited spread, Turkey,2006. *Emerg Infect Dis* 2008;14:491-492.
- Garcia-Garcia L, Valdespino-Gómez JL, Lazcano-Ponce E, Jimenez-Corona A, Higuera-Iglesias A, Cruz-Hervert P, Cano-Arellano B, Garcia-Anaya A, Ferreira-Guerrero E, Baez-Saldaña R, Ferreyra-Reyes L, Ponce-de-León-Rosales S, Alpuche-Aranda C, Rodriguez-López MH, Perez-Padilla R, Hernandez-Avila M. Partial protection of seasonal trivalent inactivated vaccine against novel pandemic influenza A/H1N1 2009: case-control study in Mexico City. *BMJ* 2009;339:3928.
- Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, Stelfox T, Bagshaw S, Choong K, Lamontagne F, Turgeon AF, Lapinsky S, Ahern SP, Smith O, Siddiqui F, Jovet P, Khwaja K, McIntyre L, Menon K, Hutchison J, Hornstein D, Joffe A, Lauzier F, Singh J, Karachi T, Wiebe K, Olafson K, Ramsey C, Sharma S, Dodek P, Meade M, Hall R, Fowler RA; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009;302:1872-1879.
- O'Riordan S, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMA* 2009 (Epub ahead of print).
- Blyth CC, Iredell JR, Dwyer DE. Rapid-Test Sensitivity for Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *N Engl J Med* 2009 (Epub ahead of print).
- Uyeki T. Antiviral treatment for patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1). *N Engl J Med* 2009;361:110.
- Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, Campagne CG, Rolfo VE, Umberger R, Meduri GU. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. *Intensive Care Med* 2009 (Epub ahead of print).
- Esposito S, Bosis S, Niesters HG, Tremolati E, Sabatini C, Porta A, Fossali E, Osterhaus AD, Principi N. Impact of human bocavirus on children and their families. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 1337-1342.
- Van de pol AC, Wolfs TF, Jansen NJ, Kimpen JL, Van Loon AM, Rossen JW. Human bocavirus and KI/WU polyomaviruses in pediatric intensive care patients. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 454-457.
- Yaman G. Human Bocavirus. *Van Tıp Dergisi* 2006;13:109-112.
- Schildgen O, Müller A, Allander T, Mackay IM, Völz S, Kupfer B, Simon A. Human bocavirus:passenger or pathogen in acute respiratory tract infections? *Clin Microbiol Rev* 2008;21:291-304.
- Broor S, Bharaj P, Chahar HS. Human metapneumovirus: a new respiratory pathogen. *J Biosci* 2008;33:483-493.
- Cseke G, Maginnis MS, Cox RG, Tollefson SJ, Podsiad AB, Wright DW, Dermody TS, Williams JV. Integrin alpha beta 1 promotes infection by human metapneumovirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1566-1571.
- de Graaf M, Schrauwen EJ, Herfst S, van Amerongen G, Osterhaus AD, Fouchier RA. Fusion protein is the main determinant of metapneumovirus host tropism. *J Gen Virol* 2009; 90: 1408-1416.
- Tsai MH, Lin TY, Chiu CH, Lin PY, Huang YC, Tsao KC, Huang CG, Hsu KH, Lin MC, Hwang KP, Yang KD. Seroprevalence of SARS Coronavirus Among Residents Near a Hospital with a Nosocomial Outbreak. *J Formos Med Assoc* 2008; 107: 885-891.
- Kuypers J, Martin ET, Heugel J, Wright N, Morrow R, Englund JA. Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes. *Pediatrics* 2007;119: 70-76.
- Bialasiewicz S, Lambert SB, Whitley DM, Nissen MD, Sloots TP. Merkel Cell polyomavirus DNA in respiratory specimens from children and adults. *Emerg Infect Dis* 2009;15:492-494.
- Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog* 2009;5:1000363.
- Weiskittel PD. Polyoma virus in renal transplant recipients. *Nephrol Nurs J* 2002;29: 247-250.
- Le BM, Demertzis LM, Wu G, Tibbets RJ, Buller R, Arens MQ, Gaynor AM, Storch GA, Wang D. Clinical and epidemiologic characterization of WU polyomavirus infection, St. Louis, Missouri. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1936-1938.
- Mueller A, Simon A, Gillen J, Schildgen V, Tillmann RL, Reiter K, Schildgen O. Polyomaviruses KI and WU in children with respiratory tract infections. *Arch Virol* 2009 (Epub ahead of print).