

Hışiltılı Çocuklarda Respiratuar Sinsisyal Virüs, Parainfluenza Virüs, İnfluenza Virüs ve İnsan Metapnömovirüs Sıklığının Araştırılması

Prevalence of Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, Influenza Virus, and Human Metapneumovirus in Children With Wheezing

Sevilay Topçuoğlu¹, Ali Ertuğ Arslanköylü², Semanur Kuyucu², Necdet Kuyucu²

¹Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışma 0-5 yaş arası hışiltılı çocuklarda respiratuar sinsisyal virüs (RSV), influenza virüs, insan metapnömovirüs (hMPV) ve parainfluenza virüs (PIV) sıklığı ve bu viral etkenlerin klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amacıyla yapıldı.

Yöntemler: Çalışmaya Ocak-Haziran 2007 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran 0-5 yaş arası, hışiltılı olan çocuklar alındı. Başvuru anında alınan nazofarengeal yıkama örneklerinden virüs izolasyonu HEXAPLEX® PLUS Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu ile yapıldı. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, konulan klinik tanı, uygulanan tedaviler, varsa hastanede yatış süresi ile viral etkenler arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %73'ünde en az bir viral etken saptandı. hMPV'nin %59.7 ile en sık izole edilen ajan olduğu ve en sık 6-11 ay arası çocuklarda akut hışiltıya neden olduğu saptandı. hMPV'nin influenza'dan daha çok bronkopnömoniye yol açtığı, hMPV ile PIV'ün klinik özelliklerinin benzer olduğu görüldü. Hastaların %53'ünde koenfeksiyon olduğu saptandı. Koenfeksiyonlarda hMPV varlığının hastalığın kliniğinin daha ağır seyretmesine neden olduğu görüldü.

Sonuç: Bu yaş grubunda akut hışiltının en önemli nedeninin solunum yolu virüsleri olduğu ve hMPV'nin en çok izole edilen etken olduğu görüldü. Hastalara gereksiz antibiyotik tedavisi uygulamasının önlenmesi ve seçilmiş vakalarda uygun antiviral tedavinin uygulanması için solunum yolu sekresyonları ile virolojik tanı koyulması, hMPV'den korunmak için özgül olmayan yöntemlere önem verilmesi ve özgül yöntemlerin geliştirilmesi gereklidir.

(Çocuk Enf Derg 2009; 3: 153-60)

Anahtar kelimeler: Hışiltı, influenza, insan metapnömovirüs, parainfluenza

Abstract

Objective: The purpose of this study is to investigate the clinical manifestations and prevalence of respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenza virus (PIV), influenza virus, and human metapneumovirus (hMPV) in 0-5 year old children with wheezing.

Methods: Between January and June 2007, 0-5 year old children with wheezing attending the Pediatric Clinics, University of Mersin were prospectively enrolled. Nasopharyngeal wash specimens obtained at enrollment were tested for viral detection by HEXAPLEX® PLUS multiplex polymerase chain reaction. Relationships between viral pathogen and patients' demographic, clinical, and laboratory features and treatment modalities were assessed.

Results: At least one viral agent was detected in 73% of all patients. hMPV was found in 59.7% of the cases and it was the most commonly isolated agent. It caused wheezing in 6-11 month old children mostly. Bronchopneumonia was more frequent among hMPV positive patients than those infected by influenza. Clinical manifestations of hMPV and PIV were similar. Coinfection was detected in 53% of all patients. Patients with hMPV coinfections showed a relatively more severe clinical course than patients with non-hMPV coinfections.

Conclusion: Respiratory viruses are the most important cause of wheezing in this age group and hMPV was the most commonly isolated pathogen. Hence, to prevent unnecessary antibacterial treatment and to apply suitable antiviral treatment to selected patients, virologic diagnosis from respiratory secretions is mandatory. Nonspecific methods of protection from hMPV should be given importance and specific methods should be developed.

(J Pediatr Inf 2009; 3: 153-60)

Key words: Wheezing, influenza, human metapneumovirus, parainfluenza

Geliş Tarihi: 11.08.2009

Kabul Tarihi: 02.09.2009

Yazışma Adresi:

Correspondence Address:

Necdet Kuyucu
Mersin Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Mersin, Türkiye
Tel.: +90 324 337 29 25
Faks: +90 324 337 43 05
E-posta:
nkuyucu@mersin.edu.tr

Giriş

Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) tüm dünyada çocukların sağlığı için önemli bir tehdittir. Yaşamın ilk yılında, ASYE insidansı yılda 100 çocuk başına 30-35 olgudur (1). İstatistikler daha çok gelişmekte olan ülkelerde tehlike olduğunu göstermekle birlikte coğrafik ve sosyoekonomik faktörlerden bağımsız olarak ASYE tüm çocuklar için önemli bir tehlike oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde solunum yolu enfeksiyonları daha sık görülmekte ve daha ağır seyretmektedir. Bu ülkelerde ASYE en önemli ölüm sebebi olup yılda 4 milyondan fazla ölüme yol açmaktadır (2). Türkiye'de de Sağlık Bakanlığı 1998 yılı verilerine göre süt çocuğu yaş grubunda ölümlerin %48.4'ünden ASYE sorumludur (3).

Hişiltı, süt çocuğu ve çocukluk döneminde ASYE'nin sık karşılaşılan bulgularından birisidir. Çocukların %20'sinde yaşamın ilk yılında en az bir hişiltı atağı görülmektedir (1). İlk üç yılda bu oran %40'a çıkmaktadır (4). Gelişmiş ülkelerde 5 yaşından küçük çocuklarda hişiltının kümülatif prevalansı %15-32 arasındadır (5). Türkiye'de 46.813 çocuğu kapsayan bir araştırmada kümülatif hişiltı prevalansı %15.1 olarak saptanmıştır (6). Akut hişiltıya neden olan hastalıklar çocuklarda hospitalizasyonun önemli sebeplerindedir. Hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %3'ünü bronşiolitli hastalar oluşturur (7).

Solunum yolu virüslerinin neden olduğu enfeksiyonlar çocukluk çağında akut hişiltının en önemli nedenidir (8, 9). Günümüzde viral patojenlerin tespit edilmesinde PCR gibi duyarlılığı daha yüksek tekniklerin geliştirilmesi hişiltı nedeniyle tedavi edilen hastalardaki viral enfeksiyon prevalansının daha doğru değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır. RSV ve influzanın özellikle süt çocuğu döneminde bronşiolite neden olarak, rhinovirüsün daha büyük çocuklarda astım alevlenmesini tetikleyerek hişiltıya yol açtığı bilinmektedir (10,11). İlk kez 2001 yılında van den Hoogen ve ark. tarafından izole edilen hMPV'nün de çocuklarda akut hişiltıya neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (12-15).

Akut hişiltıda viral etiolojinin araştırılması bazı virüsler ve seçilmiş hastalar için antiviral tedavi ve aşılamanın yapılabilmesi nedeniyle önemlidir. Bu çalışmanın amacı 0-5 yaş arası akut ve tekrarlayan hişiltılı çocuklarda RSV, influenza, hMPV ve PIV sıklığının ve bu viral etkenlerin klinik özelliklerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak - Haziran 2007 ayları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran ve yatan hasta servisinde izlenen 0-5 yaş arası hişiltısı olan çocuklar alındı. Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, yakınmaları ve yakınmalarının süresi, geçmişte tekrarlayan hişiltı öyküsü, varsa geçmişte yapılmış atopiye yönelik test sonucu, birinci derece akrabalarında atopi varlığı sorgulandı. Başvuru anındaki fizik muayene bulguları, pulse oksimetre değeri, tam kan sayımı, C reaktif protein (CRP) ve akciğer grafisi bulguları, klinik tanı, uygulanan tedaviler, varsa hastanede yatış süresi ve tedavi başladıktan sonra yakınmaların devam süresi kaydedildi.

Bronşiolit, üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularını takiben takipne (solum sayısının 2 aylık ve daha küçük hastalarda 60/dakika, 3-11 ay arası 50/dakika, 1-5 yaş arası yaşında 40/dakikanın üzerinde olması) ve hişiltı varlığı olarak tanımlandı. Nabız oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonunun %92'nin altında olması hipoksemi olarak kabul edildi. Üç veya daha fazla hişiltılı atak öyküsü olan hastalar hişiltılı çocuk olarak değerlendirildi. Kronik akciğer hastalığı olan çocuklar çalışmaya alınmadı. Astım veya tekrarlayan hişiltı kronik akciğer hastalığı olarak değerlendirilmedi.

Bütün hastalardan başvuru anında tek kullanımlık kateter yardımıyla 2cc serum fizyolojik ile nazofarengeal yıkama örneği alındı. Örnekler HEXAPLEX® PLUS Multiplex PCR için kullanılıncaya kadar -80°C'de saklandı.

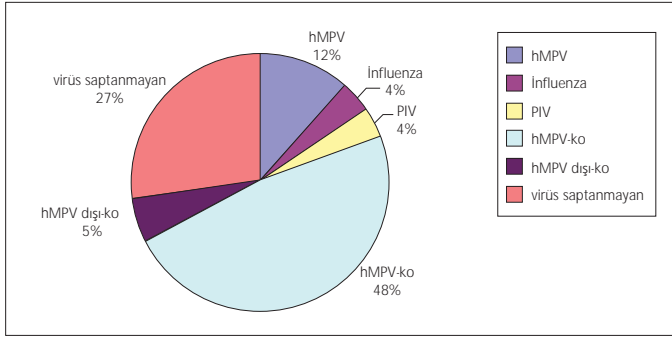
Her bir parametrenin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile test edilmiş ve normal dağılılan parametreler için parametrik teknikler normal dağılmayan parametreler için parametrik olmayan teknikler kullanılmıştır. Hastalığın görülme sıklıkları bakımından iki grup karşılaştırması için iki oran testi kullanılmıştır. Ayrıca ikiden fazla gruplar arasındaki farklılıklar varyans analizi ile test edilmiştir. Grupların varyansları homojen olduğu için One-Way ANOVA testi ile test edilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS 11.5 ve Medcalc 10 paket programı kullanılmıştır.

Bulgular

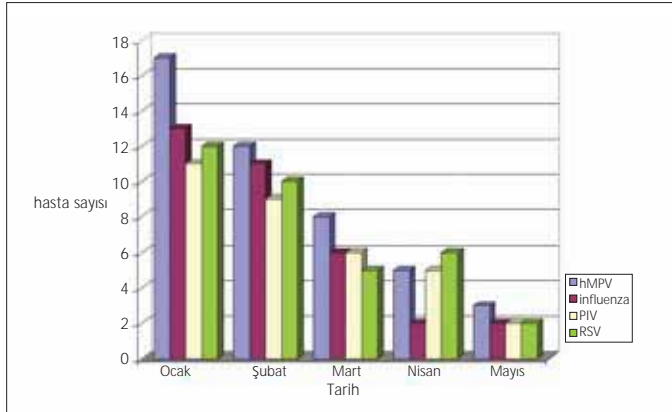
Çalışma süresince Mersin Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran ve 0-5 yaş arası olan 298 çocukta hişiltı saptandı. Bu çocuklardan basit örnekleme yöntemi ile seçilen 77 hastanın örnekleri değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 1-60 ay arasında değişmekteydi. Ortalama yaşları 17±15.5 ay olan hastaların 33'ü (%42.9) kız, 44'ü (%57.1) erkekti.

Çalışmaya alınan hastaların 35'inde (%45.4) tekrarlayan hişiltı öyküsü ve 10'unda (%13) birinci derece akrabalarında atopik hastalık öyküsü mevcuttu. Ailede atopik hastalık öyküsü olan hastaların 9'unda aynı zamanda tekrarlayan hişiltı yakınması vardı. Tekrarlayan hişiltı öyküsü olan hastaların hiçbirisi herhangi bir koruyucu tedavi almıyordu.

Yetmiş yedi hastanın dokuzunda (%12) sadece hMPV, üçünde (%4) sadece influenza ve üçünde (%4) sadece PIV izole edildi. 41 (%53) hastada koenfeksiyon



Şekil 1. İzole edilen viral etkenlerin sıklığı



Şekil 2. Çalışma süresince hMPV, İnfluenza, PIV ve RSV aylık dağılımı

saptanırken 21 (%27) hastada bu virüslere rastlanmadı. Koenfeksiyonlar dahil edildiğinde hastaların 46'sında (%59.7) hMPV, 34'ünde (%44.2) influenza, 33'ünde (%43) RSV, 33'ünde (%43) PIV izole edildiği görüldü. Koenfeksiyonu olan hastaların 37'sinde (%48) hMPV koenfeksiyonu, 4'ünde (%5) hMPV dışı koenfeksiyonlar saptandı (Şekil 1). hMPV koenfeksiyonu olan hastaların 20'sinde virüslerin hepsi, beş hastada hMPV, influenza ve RSV, dört hastada hMPV, PIV ve RSV, dört hastada hMPV ve influenza, dört hastada hMPV ve PIV izole edildi. hMPV dışı koenfeksiyonu olan dört hastanın ikisinde RSV ve influenza, diğer ikisinde RSV ve PIV birlikteliği vardı.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, tekrarlayan hışiltı öyküsü, atopi ve aile öyküsü ile izole edilen etkenler arasında anlamlı ilişki yoktu (Tablo 1). Başvuru öncesinde hastaların hepsinde öksürük, 43 (%55.8) hastada ateş, 31 (%40.2) hastada burun akıntısı yakınması mevcuttu. Virüs izole edilen hastaların klinik özellikleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ve tanıları Tablo 2'de karşılaştırılmıştır. Burun akıntısının, sadece hMPV ile enfekte olan grupta hMPV koenfeksiyonu saptananlara göre daha sık olduğu görüldü (Tablo 1). Yaş grupları ve izole edilen etkenler arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 3). Örneklerin toplandığı Ocak-Haziran ayları arasında virüslerin en sık Ocak ve Şubat aylarında alınan örneklerden izole edildiği görüldü (Şekil 2).

Hastaların 40'ı (%52) hastaneye yatırılarak izlendi. Hastanede kalış süresi 1-10 gün arasında değişmekteydi (ortalama 4.9 ± 1.83 gün). Virüs izole elden hastaların hastaneye yatış oranı, yatış süresi ve uygulanan arasında ilişki saptanmadı (Tablo 4).

Hastaların 61'ine (%79.2) bronkodilatör tedavi, 29'una (%37.7) antibiyotik tedavisi, 12'ine (%15.6) sistemik steroid, 21'ine (%27.2) oksijen desteği uygulandı. Ayaktan izlenen ve hastaneye yatırılan hastalara uygulanan tedaviler karşılaştırıldığında hastaneye yatırılanlar da antibiyotik ($p < 0.001$) ve bronkodilatör ($p < 0.001$) kullanma oranının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4). Virüs izole edilen hastalarda steroid tedavisinin sadece hMPV enfeksiyonu olan 2 hastaya ve hMPV koenfeksiyonu olan 9 hastaya uygulandığı saptandı. Bu iki grup arasında steroid uygulama oranı açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 4).

Ayaktan izlenen ve hastanede yatan olarak iki gruba ayrıldığında virüs izolasyon oranının her iki grupta da benzer olduğu görüldü (Tablo 5).

Tedavi sonrası ateş, burun akıntısı ve solunum sıkıntısının ortalama düzelleme süresi ile etkenler arasında ilişki saptanmadı. Sadece hMPV enfeksiyonu olan veya hMPV dışı koenfeksiyonu olan hastaların öksürük yakınmasının hMPV koenfeksiyonu olanlara göre daha kısa sürede düzeldiği görüldü (Tablo 2).

Tekrarlayan hışiltı öyküsü olan hastaların diğerlerine göre yaş ortalamasının daha yüksek olması dışında bu iki grup arasında demografik ve klinik özellikleri, tanıları ve uygulanan tedaviler açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6). Tekrarlayan hışiltı öyküsü olan hastalarda hMPV koenfeksiyonu tekrarlayan hışiltı öyküsü olmayanlarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla saptandı. Sadece hMPV, influenza, PIV ve hMPV dışı koenfeksiyon saptanma sıklığı her iki grupta da benzer oranlardaydı.

Tartışma

Viral solunum yolu enfeksiyonları özellikle küçük çocuklarda akut hışiltının en sık nedenidir. Heyman ve ark.'nın (11) 2 ay-18 yaş arası hışiltı saptanan hastalarda yaptıkları bir çalışmada üç yaş altı çocukların %84'ünde viral ajan izole edilmiş ve hışiltı için dominant risk faktörünün viral enfeksiyonlar olduğu gösterilmiştir. Diğer çalışmalarda da bu oran %61.5-%88 arasında değişmektedir (10,14,16). Bizim çalışmamızda da daha önce yapılan çalışmalarla benzer olarak akut hışiltı saptanan hastaların %73'ünde solunum yolu virüsleri izole edildi.

Akut hışiltılı çocuklarda viral etkenlere ilişkin çeşitli yaş gruplarında yapılan çalışmalarda özellikle küçük çocuklarda en sık karşılaşılan etkenin RSV, büyük çocuklarda ise rhinovirüs olduğu görülmüştür. Heyman ve ark.'nın (11) yapmış olduğu çalışmada 3 yaş altındaki çocuklarda en sık etkenler RSV ve influenza iken 3-18 yaş arasında en sık rhinovirüs izole edilmiştir. Williams ve ark.'nın (13) daha sonra aynı hasta grubuyla yaptığı çalışmada üç

Tablo 1. Virüs izole edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ve tanıları

	hMPV n=9 (%)	İnfluenza n=3 (%)	PIV n=3 (%)	hMPV-ko n=37 (%)	hMPV dışı-ko n=4 (%)	p
Cinsiyet						
Kız	4 (44.4)	1 (33.3)	2 (66.6)	19 (51.3)	1 (25)	-
Erkek	5 (55.6)	2 (66.6)	1 (33.3)	18 (48.7)	3 (75)	-
Yaş (ay)	17.2 ± 15.5	16 ± 15.0	17.1 ± 16.0	17.5 ± 15.7	16.9 ± 15.5	-
Tekrarlayan hışıltı	3 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	21 (56.8)	1 (25)	-
Atopi	0	3	1	7	4	-
%	0	100	33.3	18.9	100	-
Aile öyküsü	2	1	3	5	4	-
%	22.2	33.3	100	13.5	100	-
Klinik özellikler						
Ateş	5 (55.6)	1 (33.3)	2 (66.6)	22 (59.4)	1 (25)	-
Öksürük	9 (100)	3 (100)	3 (100)	37 (100)	4 (100)	-
Burun akıntısı	8 (88.8)	2 (66.6)	2 (66.6)	16 (43.3)	2 (50)	p ₃ =0.001
Bulgular						
Ekspiryum güçlüğü	6 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	20 (54.1)	3 (75)	-
Krepitan ral	3 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	19 (51.4)	2 (50)	-
Retraksiyon	4 (44.4)	1 (33.3)	2 (66.7)	16 (43.2)	1 (25)	-
SPO ₂ ≤%92	3 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	12 (32.4)	0	-
Laboratuvar						
Lökosit (/mm ³)	10788	8750	9433	13187	11150	*
	± 2540	± 3266	± 2079	± 4963	± 2236	*
CRP (mg/L)	15	1.63	16	13.9	3	
	± 19.8	± 1.09	± 18.33	± 18.7	± 4.08	
Akciğer grafisi						
Normal	3 (33.3)	3 (100)	2 (66.7)	15 (40.5)	3 (75)	p ₁ <0.001
İnfiltrasyon	4 (44.4)	0	1 (33.3)	19 (51.4) 3	0	-
Hava hapsi	2 (22.2)	0	0	(8.1)	1 (25)	-
Klinik tanı						
Bronşiolit	5 (55.5)	3 (100)	2 (66.6)	18 (48.6)	4 (100)	p ₁ =0.007
Bronkopnömoni	4 (44.4)	0	1 (33.3)	16 (43.2) 3	0	-
Astım alevlenmesi	0	0	0	(8.1)	0	-

p₁: hMPV-İnfluenza, p₂: hMPV-PIV, p₃: hMPV- hMPV-ko, p₄: hMPV-ko- hMPV dışı-ko *: p₁, p₂, p₃, p₄ >0.05

yaşından küçük hastalarda hMPV oranı %12.6, 3-9 yaş arasında %8.8 olarak saptanmış, 9-18 yaş arası hastalarda hMPV'ye rastlanmamıştır. Benzer şekilde Jarthi ve ark'nın (10) 3 ay-16 yaş arası çocuklarda yaptığı çalışmada, en sık hışıltı etkeninin süt çocuğu döneminde RSV (%54), üç yaş ve üzerinde ise rhinovirüs (%82) olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada hMPV saptanma oranı tüm çocukluk çağında %4 iken süt çocuğu döneminde %11 olduğu görülmüştür. Chung ve ark'nın (14) hastaneye yatırılan 5 yaş ve altı hışıltılı hastalarla yaptığı çalışmada hMPV'nün saptanma oranı %7.8'dir. Bizim çalışmamızda daha önce bu yaş grubunda yapılan çalışmalarla benzer

şekilde sadece hMPV ile enfekte hastaların oranı %12 saptandı. Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak hMPV ve influenza'nın 6-11 ay arasında özellikle daha sık (sırayla %37 ve %35, 2) görüldüğü, RSV ve PIV'ün ilk 5 ayda daha nadirken 6 ay-5 yaş arasındaki yaş gruplarında görülme sıklığının hemen hemen eşit olduğu saptandı.

hMPV'nin sadece üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularına yol açabildiği gibi krup, bronşit, pnömoni ve astım alevlenmesine neden olabildiği hatta bazı hastalarda yoğun bakım ihtiyacı gelişebildiği bilinmektedir (13,16-18). Principi ve ark'nın (19) yaptığı çalışmada hMPV'nin neden olduğu bronşiolit, astım alevlenmesi ve pnömoni

Tablo 2. Virüs izole edilen hastalarda tedavi sonrası şikayetlerin ortalama düzelme süreleri

Tedavi sonrası Ortalama süre (gün)	hMPV n=9	İnfluenza n=3	PIV n=3	hMPV-ko n=37	hMPV dışı-ko n=4	p
Ateş	1.4 ± 1.25	0.66 ± 1.15	0.66 ± 1.15	1.05 ± 1.17	0	*
Öksürük	4 ± 1.87	3.66 ± 1.15	4.66 ± 0.57	6 ± 2.08	3.25 ± 2.06	p ₃ =0, 020 p ₄ =0, 033
Burun akıntısı	1.88 ± 1.05	1.33 ± 1.15	2.66 ± 2.51	1.62 ± 1.87	3.5 ± 1.29	*
Solunum sıkıntısı	1.77 ± 0.97	1.66 ± 1.15	1.33 ± 0.57	2.13 ± 1.51	0	*

p₁: hMPV-İnfluenza, p₂: hMPV-PIV, p₃: hMPV- hMPV-ko, p₄: hMPV-ko- hMPV dışı-ko *: p₁, p₂, p₃, p₄ >0.05

Tablo 3. hMPV, RSV, influenza ve PIV ile enfekte hastaların yaş dağılımları

Yaş aralığı	hMPV n=46 (%)	RSV n=33 (%)	İnfluenza n=34 (%)	PIV n=33 (%)	p
<6 ay	6 (13)	3 (9)	4 (11.7)	5 (15)	*
6-11 ay	17 (37)	10 (30)	12 (35.2)	9 (27.2)	*
12-23 ay	12 (26)	10 (30)	8 (23.5)	9 (27.2)	*
≥24ay	11 (24)	10 (30)	10 (29.4)	10 (30.3)	*

p₁: hMPV-RSV, p₂: hMPV-influenza, p₃: hMPV-PIV, p₄: hMPV-ko- hMPV dışı-ko *: p₁, p₂, p₃, p₄ >0.05

sıklığının RSV ile benzerken diğer çalışmalarda hMPV'nin sebep olduğu astım alevlenmesinin RSV'ye göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (13,17,18,20). Wolf ve ark.'nın (17) ASYE nedeniyle hastaneye yatırılmış 5 yaşından küçük çocuklarda yaptıkları çalışmada hMPV ile enfekte hastalar ile RSV, influenza A ve hMPV koenfeksiyonu olan hastalar arasında; üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları, ateş, takipne, ral, ortalama beyaz küre sayısı ve akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı açısından fark olmadığı görüldü. Aynı çalışmada hMPV ile enfekte hastalarda hışıltı, ekspiryum güçlüğü, hipoksi ve akciğer grafisinde atelektazi oranının influenza A'ya göre daha yüksek olduğu saptandı. Wolf ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda sadece hMPV ve sadece influenza ile enfekte hastalar arasında ekspiryum güçlüğü ve hipoksi açısından fark saptanmadı. Diğer yandan Wolf ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda da hMPV'nin influenzaya göre pnömoneye daha sık neden olduğu görüldü. Sadece influenza ile enfekte hastaların hepsi bronşiolit tanısı alırken sadece hMPV ile enfekte olan hastaların %55'ine bronşiolit, %45'ine bronkopnömoni tanısı koyuldu. Her iki grup arasında hastanede yatma oranı, ortalama yatış süresi, bronkodilatör uygulama oranı ve tedavi sonrası şikâyetlerin düzelme süresi açısından anlamlı fark yoktu.

Şimdiye dek yapılan çalışmalarda hMPV enfeksiyonunun klinik özelliklerinin PIV ile benzer olduğu görülmüştür (21,22). Bizim çalışmamızda da ailede atopi öyküsünün

PIV ile enfekte hastalarda daha sık saptanmasının dışında demografik ve klinik özellikler, laboratuvar bulguları, tanılar ve tedavi sonrası şikâyetlerin devam süresi arasında anlamlı fark yoktu.

Heymann ve ark.'nın (11) yaptığı çalışmada hışıltılı solunum nedeniyle hastaneye yatırılan 3 yaş altı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda viral etken izole edilmesi nedeniyle hMPV dahil herhangi bir virüsün pozitif saptandığı hastaların yatarak izlenme ihtimalinin daha yüksek olduğu görüşüne varılmıştır. Bizim çalışmamızda ise virüs izole edilen hastaların %50'si yatarak izlenirken, virüs izole edilmeyen hastaların %57'sinin yatarak izlenmesi virüs izolasyonunun hastaneye yatış için risk faktörü olmadığını düşündürmüştür.

Çeşitli çalışmalarda hMPV'nin RSV gibi havayolu değişikliklerine sebep olarak hışıltıya yol açabildiği gibi astımın başlangıcı ve tetiklenmesine neden olabildiği gösterilmiştir (13-16, 23, 20). Jartti ve ark.'nın (10) birbirini izleyen iki çalışmasında akut hışıltı nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %8 ve %4'ünde hMPV izole edilmiş ve hMPV'nin bu hastalığın tetikleyicisi olabileceği düşünülmüştür (16). Peiris ve ark. (23) ve Bosis ve ark.'nın (24) yaptığı çalışmada hMPV'li hastalarda astım alevlenmesi oranı sırasıyla %18.8 ve %14.3 iken RSV'li hastalarda bu oran %6.3 ve %7.1 saptanmıştır. Ancak bu çalışmalarda hMPV'li hastaların yaş ortalamasının RSV'li hastalara göre daha yüksek olması nedeniyle bronşiolite göre astım alevlenmesinin bu grupta daha sık görüldüğü düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda üç hastaya astım alevlenmesi tanısı koyuldu. Bu hastaların hepsinde hMPV koenfeksiyonu saptandı. Bu hastaların yaş ortalaması daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak bronşiolitli hastaların yaş ortalamasına göre daha yüksekti. Hasta sayısının az olması ve tek enfeksiyöz ajanın izole edilmemiş olması nedeniyle bizim çalışmamızda astım alevlenmesi ve solunum yolu virüsleri arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. Bununla birlikte beş yaş altında astım tanısı koyulmasının güç olması nedeniyle bu yaş grubunda hMPV ve astım arasındaki ilişkinin değerlendirilebilmesi için daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Tablo 4. Virüs izole edilen hastaların hastaneye yatış oranı, yatış süreleri ve uygulanan tedaviler

	hMPV n=9 (%)	İnfluenza n=3 (%)	PIV n=3 (%)	hMPV-ko n=37 (%)	hMPV dışı-ko n=4 (%)	p
Hastanede yatan	5 (55.6)	1(33.3)	2 (66.6)	20 (54)	0	-
Yatış süresi (gün)	2.65 ± 2.82	2	2.43 ± 2.93	2.89 ± 3.0	0	-
Tedavi						
Bronkodilatör	6 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	31 (83.8)	3 (75)	-
Antibiyotik	4 (44.4)	0	1 (33.3)	16 (43.2)	0	-
Steroid	2 (22.2)	0	0	9 (24.3)	0	-

p₁: hMPV-İnfluenza, p₂: hMPV-PIV, p₃: hMPV- hMPV-ko, p₄: hMPV-ko- hMPV dışı-ko *: p₁, p₂, p₃, p₄ >0.05

Tablo 5. Ayaktan izlenen ve hastaneye yatırılan hastalara uygulanan tedaviler

	Ayaktan izlenen n=37 (%)	Hastanede yatan n=40 (%)	p
Bronkodilatör	23 (62.1)	38 (95)	<0.001
Antibiyotik	7 (19)	22 (55)	<0.001
Steroid	0	12 (30)	-
Virüs izole edilen	28 (75.6)	28 (70)	*

*: p>0.05

Çeşitli çalışmalarda hMPV'nin diğer solunum yolu virüsleriyle birlikte koenfeksiyonunun nadir olduğu bildirilmekle birlikte bizim çalışmamızda virüs izole edilen hastaların %48'inde hMPV koenfeksiyonu, %5'inde hMPV dışı koenfeksiyonlar saptanmıştır (25,26). Garcia-Garcia ve ark. (20), Wilkesmann ve ark. (27) ve Greensil ve ark.'nın (28) serilerinde koenfeksiyon oranı sırasıyla %27.9, %44.3, %70 saptanmış ve bu durumun virüslerin mevsimsel dağılımının benzer olmasının bir sonucu olduğu düşünülmüştür. Şimdiye dek yapılan çalışmalarda hMPV'nin RSV ve influenza ile mevsimsel dağılımının benzer olmakla birlikte bizim çalışmamızda olduğu gibi özellikle Ocak-Mart ayları arasında daha sık izole edildiği görülmüştür (14,18,20,27).

Koenfeksiyonlarda hMPV'nin patojen olarak rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır. hMPV koenfeksiyonunun daha ciddi klinik tabloya yol açıp açmadığı konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Greensil ve ark.(28) RSV bronşioliti olan ve mekanik ventilasyona gerek duyulan hastaların %70'inde aynı zamanda hMPV'de izole etmiş ve hMPV koenfeksiyonunun RSV bronşiolitinin ciddiyetini arttırdığı sonucuna varmışlardır. Benzer şekilde Semple ve ark.'da (29) 2 yaşından küçük, bronşiolit tanısı koyulan 196 süt çocuğu ile yaptıkları bir çalışmada orta derecede hasta infantların %14'ünde, oksijen ihtiyacı olan ağır derecede hasta infantların %26'sında ve mekanik ventilatöre bağlı hastaların %72'inde hMPV ve RSV birlikteliği olduğu görülmüştür. Bu çalışma sonucunda koenfeksiyo-

nun mekanik ventilasyon ihtiyacı için rölative riski on kat arttırdığı saptanmıştır. König ve ark.'nın (21) prospektif çalışmasında da 3 yaşından küçük ve ASYE nedeniyle yoğun bakımda izlenen hastaların %60'ında RSV-hMPV koenfeksiyonu saptanmıştır. Bununla birlikte diğer serilerde hMPV'nin RSV veya influenza ile birlikte enfeksiyonunun hastalığın ciddiyetini arttırmadığı sonucuna varılmıştır (13,23,20,27). Bizim çalışmamızda da sadece hMPV enfeksiyonu ve hMPV koenfeksiyonu saptanan hastaların klinik özellikleri karşılaştırıldığında sadece hMPV ile enfekte olanlarda tedavi sonrası öksürük yakınmasının daha kısa sürmesi ve burun akıntısı yakınmasının bu hastalarda daha sık görülmesi dışında fark saptanmadı. Ancak hMPV dışı koenfeksiyonu olan hastaların hepsinin ayakta tedavi edilmesi, hiçbirinin oksijen ihtiyacının olmaması, bu gruptan hiçbir hastaya antibiyotik ve steroid tedavisi uygulanmaması, tedavi sonrası öksürük yakınmasının hMPV koenfeksiyonu olan hastalara göre daha kısa sürmesi koenfeksiyonlarda hMPV varlığının hastalığın kliniğinin daha ağır seyretmesine neden olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre 0-5 yaş arası hişilti saptanan çocukların %73'ünde en az bir viral etken saptanmıştır. Bu yaş grubunda akut hişiltinin en önemli nedeninin solunum yolu virüsleri olduğu görülmüştür. hMPV %59.7 ile en sık izole edilen ajan olup en sık 6-11 ay arası çocuklarda akut hişiltiya neden olmaktadır. hMPV'nin influenza'dan daha çok bronkopnömoniye yol açtığı, hMPV ile PIV'ün klinik özelliklerinin benzer olduğu görülmüştür. Viral etken tespit edilen hastaların %73.2'sinde koenfeksiyon olduğu görülmüş ve bu durum solunum yolu virüslerinin benzer dönemlerde epidemilere yol açmasına bağlanmıştır. Koenfeksiyonlarda hMPV varlığının hastalığın kliniğinin daha ağır seyretmesine neden olduğunu düşünülmüştür. Tekrarlayan hişiltisi olan hastaların yaş ortalamasının olmayanlara göre daha yüksek olması dışında her iki grup arasında demografik ve klinik özellikler açısından fark saptanmamıştır.

Tablo 6. Tekrarlayan hişilti öyküsü olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri, tanıları ve uygulanan tedaviler

	Tekrarlayan hişilti öyküsü olanlar n=35 (%)	Tekrarlayan hişilti öyküsü olmayanlar n=42 (%)	p
Cinsiyet			
Kız	18 (51.4)	15 (35.7)	*
Erkek	17 (48.6)	27 (64.3)	*
Yaş (ay)	21.45 (±17.5)	13.3 (±12.7)	0.022
Virüs izole edilen	29 (82)	27 (64)	*
Klinik özellikler			
Ateş	19 (54.2)	24 (57)	*
Burun akıntısı	16 (45.7)	25 (59.5)	*
Solunum sıkıntısı	11 (31)	10 (23.8)	*
Bulgular			
Ekspiryum güçlüğü	17 (48.6)	26 (62)	*
Krepitan ral	17 (48.6)	15 (35.7)	*
Retraksiyon	16 (45.7)	14 (33.3)	*
SPO2 ≤%92	11 (31)	10 (23.8)	*
Laboratuvar			
Lökosit (/mm ³)	12674 (±3986)	11614 (±4905)	*
CRP (mg/L)	9.9 (±14)	15 (±21.5)	*
Akciğer grafisi			
Normal	16 (45.7)	18 (42.8)	*
İnfiltrasyon	17 (48.6)	16 (38)	*
Hava hapsi	2 (5.7)	8 (19)	*
Klinik tanı			
Bronşiolit	18 (51.4)	26(62)	*
Bronkopnömoni	14(40)	16(38)	*
Astım atak	3 (8.5)	0	-
Hastanede yatan	18(51.4)	22(52.3)	*
Yatış süresi (gün)	5.16 (±1.61)	4.6 (±2)	*
Tedavi			
Bronkodilatör	26(74.2)	35(83.3)	*
Antibiyotik	13(37)	16(38)	*
Steroid	7 (20)	5 (12)	*
Tedavi sonrası (gün)			
Ateş	0.8 (±1.05)	1.04 (±1.14)	*
Öksürük	5.8 (± 2.2)	5.14 (±1.77)	*
Burun akıntısı	1.42 (±1.57)	1.8 (±1.72)	*
Solunum sıkıntısı	1.94 (±1.43)	1.71 (±1.29)	*

*: p> 0.05

Kaynaklar

1. Henrickson KJ. Viral pneumonia in children. Sem Pediatr Infect Dis J 1998; 9: 217-33.
2. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, et al. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. Bull World Health Organ 2004; 82: 895.
3. T.C. Hükümeti - UNICEF 2001-2005 İşbirliği Programı. Türkiye'de çocuk ve kadınların durumu raporu. Aralık 2000: 103-85.
4. 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.
5. Wilson NM. The significance of early wheezing. Clin Exp Allergy 1994; 24: 522-9.

6. Türktaş İ, Selçuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalance of asthma and wheezing in Turkish children. World asthma meeting. 9-13 Aralık1998 Barselona/ İspanya. Eur Respir J 1998; (Suppl 29): 52.
7. Boyce TG, Mellen GB, Mitchel EF. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. J Pediatr 2000; 137: 865-70.
8. Rakes GP, Arruda E, Ingram JM. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and Eosinophil analysis. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 785-90.
9. Rawlinson WD, Waliuzzaman Z, Carter IW. Asthma exacerbations in children associated with rhinovirus but not with human metapneumovirus infection. J Infect Dis 2003; 187: 1314-8.
10. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. Emerg Infect Dis 2004; 10: 1095-101.
11. Heymann PW, Carper HT, Murphy DD. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalised for wheezing. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 239-47.
12. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. Nat Med 2001; 7: 719-24.
13. Williams JV. The clinical presentation and outcomes of children infected with newly identified respiratory tract viruses. Infect Dis Clin N Am 2005; 19: 569-84.
14. Chung JY, Han TH, Kim SW. Detection of viruses identified recently in children with acute wheezing. J Med Virol 2007; 79: 1238-43.
15. Schildgen O, Wilkesmann A, Simon A. Wheezing in patients with human metapneumovirus infection. J Allergy Clin Immunol 2005; 117: 223.
16. Jartti T, van den Hoogen B, Garofalo RP et al. Metapneumovirus and acute wheezing in children. Lancet 2002; 360: 1393-4.
17. Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, et al. Comparison of human metapneumovirus, respirator syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalised young infants. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 320-4.
18. Manoha C, Espinosa S, Serge-Ludwig A. Epidemiological and clinical features of hMPV, RSV and RVs infections in young children. J Clin Virol 2007; 38: 221-6.
19. Principi N, Esposito S, Bosis S. Human metapneumovirus in otherwise healthy infants and children. N Eng J Med 2004; 350: 1788-90.
20. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Perez-Brena P. Prevalence and characteristics of human metapneumovirus infections in hospitalised infants in Spain. 2006; 41: 863-71.
21. König B, König W, Arnold R, et al. Prospective study of human metapneumovirus infection in children less than 3 years of age. J Clin Microbiol 2004; 42: 4632-5.
22. Esper F, Martinello AR, Boucher D. A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged <5 years. J Infect Dis 2004; 189: 388-96.
23. Bosis S, Esposito S, Niesters HG, et al. Impact of human metapneumovirus in childhood: comparison with respiratory syncytial virus and influenza viruses. J Med Virol 2005; 75: 101-4.
24. Peiris JS, Tang WH, Chan KH, et al. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. Emerg Infect Dis 2003; 9: 628-33.
25. Vicente D, Cilla G, Montes M. Human metapneumovirus and community-acquired respiratory illness in children. Emerg Infect Dis 2003; 9: 602-3.
26. Esper F, Boucher D, Weibel C. Human metapneumovirus infection in the United States: Clinical manifestations associated with a newly emerging respiratory illness in children. Pediatrics 2003; 111: 1407-10.
27. Wilkesmann A, Schildgen O, Eis-Huebinger A. Human metapneumovirus infections causes similar symptoms anda clinical severity as RSV infections. Eur J Pediatr 2006; 165: 467-75.
28. Greensill J, McNamara PS, Dove W, et al. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. Emerg Infect Dis 2003; 9: 372-5.
29. Semple MG, Cowell A, Dpve W. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. J infect Dis 2005; 191: 382-6.