

Pediyatrik Pnömoni Hastalarında Yeni Viral Etkenler

New Viral Pathogens among Pediatric Patients with Pneumonia

Dr. Hasan YÜKSEL, Dr. Ahmet TÜRKELİ

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Manisa

ÖZET

Bakteriyel, viral ve fungal patojenlerin neden olduğu alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) tüm dünyada erişkin ve çocuklarda morbidite ile mortalitenin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. ASYE etiolojisinde sıklıkla influenza, parainfluenza, adenovirüs (AD) ve respiratuvar sinsisyal virüs (RSV) gibi viral etkenler sorumlu tutulmaktadır. Mevcut hızlı virüs tanı yöntemleri düşük duyarlılığa sahip olması nedeniyle sınırlı sayıda viral ajan saptanabilmektedir. Moleküler biyolojideki gelişmeler ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) başta olmak üzere, tanı yöntemlerinin artışı ile birlikte ASYE'lerinde izole edilen etken sayısı artmıştır. Ancak en hassas moleküler teknikler kullanılmasına rağmen, toplum kökenli ASYE'lerinin yaklaşık olarak yarısında etiolojide yer alan mikrobiyolojik etken saptanamaz. Bu da, ek solunum yolu patojenlerinin olabileceğini düşündürülebilir. 2001 yılından bu yana insan solunum sistemi klinik örneklerinin analizi suretiyle daha önce tanımlanmamış yeni virüsler tespit edilmiştir. Bunlardan bazıları; insan metapnömovirüsü (hMPV), ciddi akut respiratuvar sendrom-koronavirüs (SARS-CoV), koronavirüs-Hollanda (HCoV-NL63), koronavirüs-HongKong (HCoV-HKU1), boca virüs (HBoV), human polyomavirüs KI (KIV) ve WU (WUV), adenovirüs (AD) 14, influenza A virüsü H5N1ve H1N1, Hendra (HeV) ve Nipah (NiV) virüsleridir. Yeni viral ajanların saptanması onların patolojik potansiyellerinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Bu derleminin amacı, son yıllarda izole edilmiş olan ASYE etkenlerinin gözden geçirilmesidir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, pnömoni, viral.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Hasan YÜKSEL
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Manisa
e-posta: hyukselefe@hotmail.com

SUMMARY

Lower respiratory tract infections (LRTI) caused by bacterial, viral and fungal pathogens are amongst the most common etiologies of adult and child morbidity and mortality. Viral agents such as influenza, parainfluenza, adenovirus (AD) and respiratory syncytial virus (RSV) are common causative agents in etiology of LRTI. Limited number of viral agents can be detected due to the low sensitivity of the existent rapid viral diagnostic techniques. Isolation of etiological agents in LRTI has increased due to the developments in molecular biology and diagnostic techniques especially polymerase chain reaction (PCR). However, despite the use of very sensitive molecular techniques, microbiological agent can't be detected in nearly half of the community acquired LRTI. This might indicate the presence of additional lower respiratory tract pathogens. Analysis of human respiratory system clinical samples since 2001 has led to the detection of new viruses that had not been defined previously. Some of these are human metapneumovirus (hMPV), severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV), coronavirus-holland (HCoV-NL63), coronavirus Hong-Kong (HCoV-HKU1), bocavirus (HBoV), human polyomavirus KI (KIV) ve WU (WUV), adenovirus (AD) 14, influenza A viruses H5N1 ve H1N1, Hendra (HeV) and Nipah (NiV) viruses. Detection of new viral agents is important for determination of their pathological potentials. The aim of this review was to overview the etiological agents of LRTI isolated in the last few years.

Key Words: Child, pneumonia, viral.

GİRİŞ

Bakteriyel, viral ve fungal patojenlerin neden olduğu alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) tüm dünyada erişkin ve çocuklarda morbidite ile mortalitenin başlıca ilk dört nedeni arasında yer almaktadır ve yılda yaklaşık 3.5 milyon ölüme neden olmaktadır^(1,2).

Gelişmiş ülkelerde infantlar ve okul öncesi çocuklar ortalama olarak yılda 6-10, okul çağı çocukları ve adolesanlar yılda 3-5 kez viral enfeksiyon geçirmektedir⁽³⁾. ASYE'leri okul devamsızlığı, çok sayıda sağlık merkezine başvuru gibi sosyal kayıplar, sağlık harcamalarında artma ve iş gücü kaybı gibi dolaylı kayıpların artmasına yol açmaktadır.

Mevcut hızlı virüs tanı yöntemleri düşük duyarlılığa sahiptir ve sınırlı sayıda viral ajan saptanabilmektedir. Mikrobiyolojik kültür, ASYE tanısı için altın standart olmaya devam etmektedir ancak uzun analiz süresi (30 saatten fazla) ve zahmetli oluşu sınırlama oluşturmaktadır.

Günümüzde ASYE nedeniyle hastaneye başvuran hastalar, çoğunlukla hastalık nedeni olan mikroorganizma veya ilaç-direnç profili doğru olarak tanımlanmadan ampirik olarak tedavi edilmekte, patojenin tanımlanmasındaki gecikmeler uygunsuz antibiyotik tedavisine ve tedavide olumsuz sonuçlara yol açmaktadır⁽²⁻⁴⁾.

Moleküler biyolojideki gelişmeler, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) başta olmak üzere tanı yöntemlerinin artışı ile birlikte izole edilen ASYE etken sayısı artmıştır^(5,6). İzole edilen mikrobiyolojik ajanlar arasında, bakterilerden *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*; virüslerden inf-

luenza, parainfluenza, adenovirüsler ve Respiratuvar sinsisyal virüs (RSV) majör patojenleri bulunmaktadır⁽⁷⁾. Hemen zamanında zengin ve benzer radyolojik bulgular vardır (Resim 1).

Özellikle bir yaş altındaki çocuklarda bu etkenlere bağlı hastaneye yatış sıklığı yüksektir⁽⁷⁾. Bu sayılan viral etkenler arasında rinovirüsler (HRV) sadece ASYE etkeni olarak değil, astımlı hastalarda etken olmaları nedeni ile de ayrı bir önem taşımaktadırlar⁽⁶⁾.

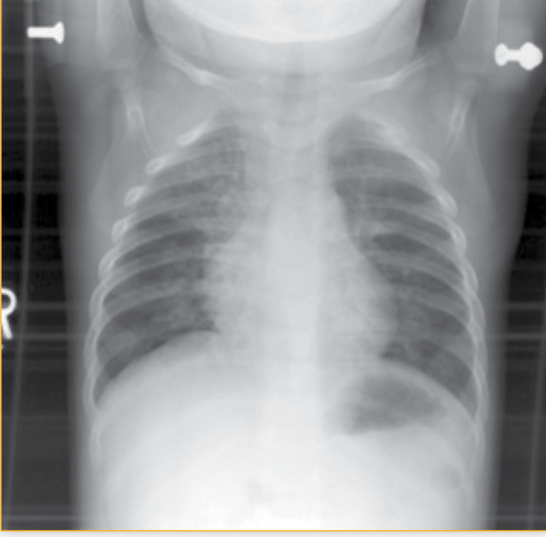
Ancak en hassas moleküler teknikler kullanılmasına rağmen, toplum kökenli ASYE'lerin %40 ile %60'ında etiolojide yer alan mikrobiyolojik etken saptanamaz^(7, 8). Bu da akla ek solunum yolu patojenlerin varlığını getirmektedir^(8, 9). Gerçekten, 2001 yılından bu yana insan solunum sistemi klinik örneklerinin analizi suretiyle daha önce tanımlanmamış virüsler tespit edilmiştir. Bunlardan bazıları hMPV, SARS-CoV, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HBoV, KIV ve WUV, AD 14, kuş gribi ile ilgili influenza A virüsü (H5N1), domuz kaynaklı influenza virüsü (H1N1), HeV ve NiV' leridir.

Yeni viral ajanların tanımlanması onların patolojik potansiyellerinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Bu derlemenin amacı ASYE etkeni olarak daha güncel izole edilmiş bu etkenlerin gözden geçirilmesidir.

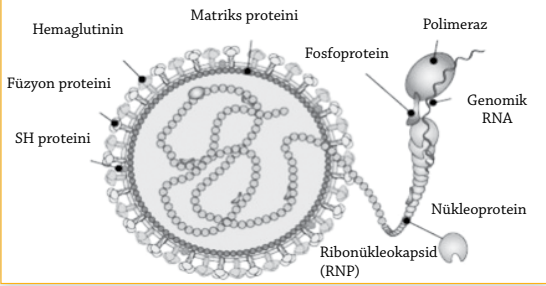
İnsan Metapnömovirüsü

İnsan metapnömovirüsleri uzun zamandır ortamda bulunmasına rağmen, ilk kez 2000 yılında teknolo-

Resim 1. İnfantta viral pnömonide akciğer grafisi bulguları.



Şekil 1. İnsan metapnömovirüsünün şematik yapısal görünümü.



jinin gelişmesiyle beraber Hollanda'da Haziran 2001 tarihinde üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu olan 28 hastada izole edilmiştir⁽¹⁰⁾.

Virüsün bu kadar geç keşfedilmesinin sebebi, bu virüsün solunum yolu patojeni olan virüslerin izolasyonu için kullanılan klasik hücre kültürlerinde ürememesidir⁽¹¹⁾. Bu virüs, doku kültüründe üremesi zor olduğu için ancak PCR ile izole edilebilmektedir⁽¹²⁾. Van den Hoogen 1958 yılında yaptığı çalışmada, 8 ila 99 yaşları arasındaki hastalardan toplanan serum örneklerinde hMPV için %100 seroprevalansı göstererek hMPV'nin en azından 50 yıldır insanlar arasında dolaştığını kanıtlamıştır⁽¹⁰⁾. hMPV; paramiksovirus ailesinden, Pneumovirinae alt familyasına ait bir RNA virüsüdür. Pneumovirinae taksonomik olarak, pnömovirüs ve metapnömovirüs olmak üzere iki gruba ayrılır. Gen yapısı ve sıralanmasına göre hMPV, avian-pnömovirüs'e (APV) benzer. RSV, Pneumovirinae alt familyasının diğer bir cinsi olan pnömovirüs grubuna girer (Şekil 1). hMPV, genetik olarak APV serotip C ile yakın benzerliği olsa da, doğal konaklarını da içeren biyolojik özelliklerine benzemesi açısından sıklıkla RSV ile

karıştırılır⁽¹¹⁾. Pleomorfik ve lipid zarflı, tek sarmallı bir RNA virüsü olan insan metapnömovirüsünün A ve B olmak üzere iki alt grubu vardır. hMPV'nün sadece insanları enfekte ettiği gösterilmiştir.

Bulaşma daha çok damlacık enfeksiyonu şeklinde olup, doğrudan temas ve nozokomiyal geçiş şeklinde de olabilmektedir. hMPV'nün oluşturduğu hastalık tablosu ve epidemiyolojik özellikler büyük ölçüde RSV ile benzerlik göstermekte olup, hem alt hem de üst solunum yollarında hastalık yapabilmektedirler. hMPV ile enfeksiyon sıklığı mevsimsel değişkenlik göstermekle birlikte, daha çok kış ve erken ilkbahar aylarında ortaya çıkmakta ve tüm ülkelerde görülebilmektedir⁽¹²⁾.

hMPV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarının çoğu çocukların ilk bir yaşı içinde (yarısı ilk altı ay içinde) görülür. hMPV virüsü RSV'ye göre biraz daha geç yaşlarda hastalık yapmaktadır (RSV ortalama 3, hMPV 11.5 ay). Williams ve arkadaşları, küçük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının %12'sinden metapnömovirüsün sorumlu olduğunu bildirmişlerdir^(13, 14). Yapılan çalışmalarda, beş yaş üstü çocuklarda hMPV'nin %100 olarak seropozitif olduğu gösterilmiştir.

Metapnömovirüs enfeksiyonu, çocuklarda diğer solunum yolu enfeksiyonlarına benzer bulgularla başlangıç gösterir. Klinik olarak bulgular tüm yaş gruplarında hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonundan, hastanede yatmayı gerektirecek kadar ciddi ağır solunum enfeksiyonlarına kadar değişmektedir. Prodrom dönemi 5-6 gün sürdükten sonra burun akıntısı, ateş yüksekliği, öksürük ve hışıltıdan oluşan klinik belirtiler ortaya çıkar⁽¹²⁾.

hMPV enfeksiyonuna bağlı klinik tablolar arasında otitis media, diare, pnömoni, krup, döküntü, konjonktivit ve febril konvülsiyonlar yer alır⁽¹⁵⁾. Bunlar yanında, bronşit benzeri wheezing ve akciğer grafisinde infiltrasyonlar da olabilir. Laboratuvarında lenfopeni, transaminaz ve CRP yüksekliği saptanabilir⁽¹⁵⁾. Yapılan çalışmalarda beş yaşın üstü çocuklarda hMPV'nin %100 olarak seropozitif olduğu göz önüne alınırsa, bu enfeksiyonların çoğunun subklinik olarak geçirildiği görülmektedir.

hMPV pozitif hastaların %25 ila %50'sinde altta yatan başka bir hastalığın olduğu gösterilmiştir. Özellikle prematürite hikayesi, konjenital kalp hastalığı, pulmoner hastalığı ve immün yetmezliği olanlar çocuklarda, yaşlı insanlarda, kistik fibrozis ve immün yetmezliği olan yetişkinlerde de enfeksiyon daha ağır seyretmektedir.

hMPV ve astım arasındaki ilişki, yapılan çalışmalara göre farklılık göstermektedir. İlk yapılan çalışmalardan birisinde Avustralya'da astım ve hMPV arasında düşük oranda ilişki saptanırken, 2009 hastayla yapılan bir çalışmada ise hMPV ve astım atakları arasında

%14 gibi ciddi bir ilişki saptanmıştır^(16, 17). Bazı çalışmalarda 2 yaş altında hMPV bronşiyoliti geçirmeye, 3-5 yaş arasında astım gelişimi arasında bağlantı saptanmıştır⁽¹⁴⁾.

RSV ile epidemik mevsimsel ortaklık olması nedeniyle RSV/hMPV arasında koenfeksiyonlar için potansiyel oluşturmaktadır ve %5-17 oranları arasında en çok RSV ile olmak üzere diğer virüslerle de koenfeksiyon görülür, bazı çalışmalarda koenfeksiyon oranları %30-60'a kadar yükselmiştir⁽¹⁸⁾. Özellikle hMPV ve RSV'nin birlikte olduğu durumlarda ciddi bronşiyolit riski artmaktadır⁽¹⁹⁾.

Tedavide, konservatif önlemler dışında etkin bir anti-biyoterapi ya da aşı bulunmamaktadır.

Koronavirüsler

Koronavirüs, Koronaviridae ailesinden bir RNA virüsü olup genomik yapısını 16-31 kb büyüklüğünde ve poliandrik yapıdaki RNA oluşturur⁽²⁰⁾ (Şekil 2).

Çocukluk yaş grubunda daha sıklıkla OC43, 229E, NL63 ve HKU1 tipinin enfeksiyon yaptığı görülmüştür. Bu serotiplendirmelerden daha sıklıkla NL63 ve HKU1 tipinin hastaneye yatış etkeni olduğu görülmüştür⁽²¹⁾.

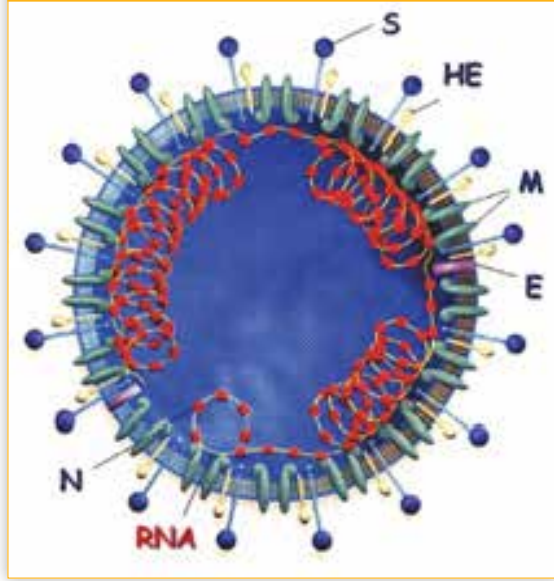
HCoV 229E ve OC43 serotipleri ilk olarak 1960'lı yıllarda ÜSYE etiyolojisini çalışan araştırmacılar tarafından tanımlanmışlardır⁽²²⁾. Daha sonra 2003'te SARS-CoV, 2004'te koronavirüs NL63 ve 2005'te koronavirüs HKU1 bulunmuştur⁽²²⁾. Esas olarak hafif ÜSYE yapmaktalarsa da aynı zamanda şiddetli ASYE, diare ve abdominal ağrı yaptıkları gözlenmiştir. Alta yatan kronik hastalık, immünsüpresyon ve yaşlılık durumlarında ölüme neden olacak şiddette hastalık yapabilmektedirler⁽²³⁾.

SARS-Koronavirüs

2002 Kasım ayında, Çin'in Guangdong eyaletinde hipoksi, ani solunum yetmezliğiyle giden yeni bir atipik pnömoni tablosunun geliştiği tespit edildi. Başlangıçta hastalığın hMPV ve diğer virüslere bağlı olduğu düşünülse de, sonra asıl etkenin yeni bir koronavirüs olan SARS-CoV olduğu anlaşıldı⁽²⁴⁾. 2012 sonbaharı ile 2013 ilkbaharı arasında 29 ülkede 8422 kişi hastalıktan etkilendi, 919 kişi ise öldü. Mart 2003' de SARS-CoV'e %99 benzerlik taşıyan başka bir virüs Himalaya misk kedileri, rakun köpekleri ve yarasalarda da izole edildi ve bu virüslerin hayvan rezervuarı olabileceği düşünüldü⁽²⁵⁾.

Hastalığın inkübasyon dönemi 2-10 gün olup, bulaşıcılık ikinci haftada en üst düzeye ulaşmaktadır. 3-7 gün içerisinde ateş, titreme, halsizlik, solunum güçlü-

Şekil 2. SARS koronavirüsün yapısal görünümü.



ğü, öksürük, ishal ile pnömoni gelişmekte ve ayrıca bu evrede hızla solunum yetmezliği de gelişebilmektedir. Erişkin popülasyonda %10-20 oranında mekanik ventilasyon ihtiyacı olabileceği bildirilmiştir. Saptanan diğer bulgular ise steroid tedavisine yanıt veren trombositopeni, lenfopeni, anemi, nötrofili, kimyasal hepatit, akciğer grafisinde tek ya da çift taraflı infiltrasyon ve hipoksidir. Çoğunlukla iki hafta süren ateş sonrası, solunum semptomları ve radyolojik değişiklikler gerilemektedir.

SARS-CoV bulaşının temelinde damlacık yoluyla yayılımın olduğu düşünülmektedir. SARS-CoV hastalarının çoğunluğunu yetişkinler oluşturmakla birlikte, 15 yaş ve altındaki çocuklarda da birkaç olgu bildirilmiştir. Bütün olgular arasındaki ölüm oranı ise yaklaşık %10 olarak ifade edilmektedir. Çocuk ve adolesanlarda hiç ölüm bildirilmemiştir.

Temmuz 2003'den beri birkaç laboratuvar kaynaklı vaka dışında hiç SARS-CoV saptanmamıştır⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Koronavirüs NL63- Koronavirüs HKU1

HCoV-NL63 ilk kez 2004 yılında Hollanda' da bronşiyolitli bir çocukta tanımlanırken, HCoV-HKU1 ise 2005 yılında kronik akciğer hastalığı olan bir erişkinde saptanmıştır⁽²⁹⁻³⁰⁾. Yapılan çalışmalarda NL63 ve HKU1'in akut solunum yolu enfeksiyonlarında %1-10 arasında etken olduğu gösterilmiştir⁽³¹⁾.

Diğer koronavirüslerde olduğu gibi NL63 ve HKU1 tüm yaş gruplarında saptanabilirken, yaşlı hastalarda fatal sonuçlara neden olabilmektedirler. NL63 (+) hastalarda, NL63 (-) hastalara göre 6 kat daha fazla krup olduğu gösterilmiştir⁽³²⁾. Koronavirüs NL63'ün

Kawasaki hastalığına yol açabileceğinden şüphelenilse de yapılan çalışmalarda bu yönde bir sonuç elde edilmemiştir⁽²²⁾.

HKU1 enfeksiyonuna rinore, ateş, öksürük, wheezing gibi sık görülen solunum bulguları eşlik eder ve bronşiyolit ile pnömoni gelişebilir⁽²²⁾. HKU1'e bağlı gastro-intestinal hastalık da görülebilir⁽³³⁾.

NL63 ve HKU1 enfeksiyonları başka bir sağlık problemi yok ise genellikle hayati tehdit oluşturmazlar.

Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)

2012 Haziran ayında, Suudi Arabistan' da pnömoni ve böbrek yetmezliği gelişen bir hastada yeni bir koronavirüs saptandı. Bu yeni virüsün daha çok erişkinlerde ciddi akut alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olduğu görülmüştür. Ortaya çıktığı ülkeler çoğunlukla Ortadoğu ülkeleri olduğu için adına MERS-CoV adı verilmiştir. Yapmış olduğu hastalık tablosu da kısaca MERS olarak adlandırılmıştır.

MERS-CoV Beta koronavirüs familyasına ait bir RNA virüsüdür. MERS-CoV, 2003 yılında salgın yapan SARS etkeni olan SARS-CoV ile aynı virüs değildir. Ancak bununla birlikte SARS etkenine de benzemektedir. MERS-CoV ile enfekte insanların çoğunda nefes darlığı, öksürük ve ateşle seyreden ciddi akut solunum yolu hastalığı gelişmektedir.

Nisan 2012-Ocak 2014 tarihleri arasında 179 olgu bildirilmiş, bunlardan 76 tanesi ölümle sonuçlanmıştır. Fatalite oranı yaklaşık olarak SARS-CoV'da %11 iken, MERS-CoV'da %43 civarındadır. Bazı hastalarda ise enfeksiyon orta şiddette seyretilmektedir^(34, 35).

Bocavirüs

İnsan Bocavirüs "DNA sesequen-independent single-primer amplification" dahil olmak üzere geniş çaplı bir molekül viral tarama tekniği kullanılarak, Allander ve arkadaşları tarafından özellikle akut solunum yolu enfeksiyonu semptomları gösteren bir grup çocuktan alınan solunum yolu örneklerinde 2005 yılında İsveç'te keşfedilmiştir⁽³⁶⁾.

Retrospektif olarak yapılan bir çalışmayla 540 nazofarengeal aspirat incelendiği ve bu örneklerin 17'sinde (%3.1) PCR testinin, HBoV için pozitif sonuç verdiği saptanmıştır. Bu 17 hastanın 14'ünün bilinen başka viral bir patojenle enfekte olmaması nedeniyle, HBoV'nin rastlantısal bir bulgudan çok alt solunum yolu enfeksiyonlarının olası bir nedeni olduğu sonucuna varılmıştır⁽³⁶⁾.

HBoV, DNA virüsleri içerisinde yer alan Parvoviridae ailesine bağlı Parvovirinae alt kümesinde yer alan Bocavirüs cinsinde, daha önceleri Bovine Parvovirüs

ile Canine minute virüs adı verilen iki virüse çok yakın benzerlikler göstermesi nedeniyle bu virüslerin bulunduğu Bocavirüs cinsine alınarak HBoV olarak isimlendirilmiştir⁽³⁷⁾. 18-26 nm çapında, 4-6 kb uzunluğunda lineer tek sarmallı DNA genomu içeren, iközahedral kapsidi ve zarfsız bir virüstür⁽³⁷⁾.

İlk gözlemlerden bu yana Dünya'da HBoV enfeksiyon prevalansı çeşitli çalışmalarda, özellikle 3 yaşından küçük üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda %2-21.5 oranında bildirilmiştir⁽³⁸⁾. Norveç'te yapılan bir çalışmada, HBoV, PCR ile çocuklara %12 oranında tespit edilmiş ve RSV, HRV ve hMPV sonra dördüncü en yaygın virüs olarak saptanmıştır⁽³⁹⁾.

İlk HBoV'nin (HBoV1) bulunmasından sonra gaita örneklerinde üç Bocavirüs (HBoV 2, 3 ve 4) daha bulunmuş ve gastrointestinal hastalıkla birlikteliği gösterilmiştir⁽³⁹⁾.

HBoV enfeksiyonları HRV, adenovirüs ve RSV gibi viral patojenlerle olduğu kadar *Streptococcus spp.* ve *M.pneumoniae* gibi bakteriler ile yüksek oranda ko-enfeksiyon yapma eğilimindedir⁽³⁹⁾. HBoV yılın tüm mevsimlerinde görülebilmektedir⁽²³⁾.

HBoV1'in çocuklarda otitis media, akut astım ve zattüre gibi üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^(23, 40).

Hastalık; öksürük, ateş, boğaz ağrısı, takipne, hışıltı gibi bulgularla diğer solunum yolu enfeksiyonlarına benzerlik gösterir. HBoV ayrıca solunum yetmezliğine de neden olabilir. Bir çalışmada HBoV saptanan hastaların %73'ünde oksijen ihtiyacı olduğu bildirilmiştir^(40, 41). Solunum yolu enfeksiyonu ile uyumlu klinik bulgular yanında gastrointestinal ve deri ile ilgili yakınmalar da klinik tabloda önemlidir.

Yapılan çalışmalar, Bocavirüs'ün 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 da olabilmektedir. Tüm bu semptomlar yaklaşık 1 hafta kadar sürmekte olup, fizik bakıda çok hasta görünümü olmayan ve hastaneye yatış gerektirmeyen çocuklar ile karşılaşılır⁽⁴²⁾.

Bocavirüs enfeksiyonu yaşamın çok erken dönemlerinde de gözlenebilir. Yenidoğan döneminden itibaren izlenen hastaların ilk solunum yolu enfeksiyonunun %4.5 oranında HBoV'ye bağlı olduğu bildirilmiştir^(40, 41).

HBoV immünokompetan adultlarda nadiren saptanırken, immünsüpre adultlarda sıklıkla saptanmaktadır⁽²²⁾. Kawasaki hastalığı olan vakalarla yapılan bir çalışmada, örneklerin %31.2'sinde bocavirüs saptanmıştır; ancak bu sonucun diğer çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir⁽⁴³⁾.

İNFLUENZA VİRÜSLERİ

İnfluenza virüsü, Orthomyxoviridae ailesinden zarflı tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Nükleokapsid ve matris proteinlerine göre A, B, C olmak üzere 3 antijenik tipi vardır. İnfluenza virüslerinin yapısında bulunan hemaglütinin (HA), virüsün hücreye bağlanmasında rol alırken, nöraminidaz (NA) ise mün tabakayı uzaklaştırarak bağlanmayı kolaylaştırmaktadır⁽⁴⁴⁾.

İnfluenza A virüsleri, 16 adet HA ve 9 adet NA yüzey glikoproteinine göre alt tiplere ayrılır⁽⁴⁵⁾. İnfluenza B ve C virüslerinin HA ve NA alt tipleri yoktur. İnfluenza A'da daha çok olmak üzere, influenza virüslerinde antijenik değişimler sık görülmektedir. Salgınlara ve insan bağışıklık sisteminin yeterli olamamasına neden olan da bu değişimdir. Antijenik değişimler iki türlü gerçekleşmektedir. Aynı konakta ve aynı anda oluşan enfeksiyon sonucu, farklı konaklardaki RNA segmentlerinde değişim ile ortaya çıkan büyük antijenik değişiklikler antijenik shift olarak adlandırılır. Antijenik shift geçiren influenza virüsünün orijinal virüsle serolojik benzerliği çok azdır ya da hiç yoktur. Toplumda bu yeni antijene karşı bağışık olan kişi sayısı da çok azdır. Bu durum epidemiyeye, epidemiler ise ülkeler arası ve kıtalara yayılarak pandemiye yol açar.

HA ve NA proteinlerinde görülen nokta mutasyonlar ise antijenik drift olarak adlandırılır ve lokal epidemilerle sonuçlanır. Aşılarla önlenir. İnfluenza A virüsleri insanlarda, domuz, at, deniz memelileri ile kuşlarda enfeksiyon oluşturur, epidemilere ve pandemiye neden olurlar. İnfluenza B virüsleri, sadece insanda hastalık oluşturur, epidemiyeyi yapabilir. İnfluenza C virüsleri ise insanlarda ve domuzlarda hastalık, insanlarda endemik enfeksiyon yapabilirler^(4, 46).

20. yüzyılda üç influenza pandemisi yaşanmıştır ve her biri epidemiyolojik açıdan farklılık göstermektedir. 1957'de Asya H2N2 pandemisi genellikle çocuk yaş grubunu etkilemiş olup, 1968'de Hong Kong H3N2 pandemisinde tüm yaş grupları etkilenmiştir. 1918'deki İspanyol H1N1 pandemisi ise özellikle genç erişkin grubu etkilemiştir⁽⁴⁷⁾.

Avaian İnfluenza (H5N1)

Kuşlar, influenza virüslerinin doğal rezervuarlarıdır ve vahşi kuşlar genellikle hastalık belirtileri göstermeksizin etkeni yayarlar. Oysa kümes hayvanları hastalığa karşı dirençsizdirler ve kısa sürede ölürlür. Ama buna rağmen çok fazla kümes hayvanı itlaf edilmiştir (Resim 2).

Aslında kuşlardan insanlara virüsün bulaşması sadece sıkı temasla olmaktadır. İnsana bulaş, hasta kanatlılara, hasta kanatlıların çıkartılarına doğrudan temasla veya hasta kanatlıların çıkartılarının el ile ağız ve buruna bulaştırılması şeklinde olur⁽⁴⁸⁾.

Resim 2. SARS koronavirüsün yapısal görünümü.



Kuşlardan insana H5N1 virüsünün bulaşması ilk kez 1997'de Hong Kong'da olmuştur ve %33 mortaliteyle seyretmiştir⁽⁴⁹⁾. 379 laboratuvarında doğrulanmış vakanın 239'u kaybedilmiştir. Toplam 14 bölgede H5N1 ile insandan insan bulaşın tam olarak gösterilemediği bir pandemi gerçekleşmiş ve bu bölgeler arasında Asya, Afrika, Orta doğu, Çin, Endonezya, Mısır, Taylan, Türkiye ve Vietnam yer almaktadır⁽⁵⁰⁾.

Türkiye'de ilk H5N1 2005 yılında Doğu Anadolu'daki kuşlarda saptanmıştır⁽⁵¹⁾. İlk salgın Balıkesir'de 2005 Ocak ayında, ikinci salgın ise Doğu Beyazıt'ta 2005 Kasım ayında görülmüştür. 2006 Ocak ayı itibarı ile Türkiye'de toplam 12 olgu saptanmış ve bunların dördü ise fatal seyretmiştir⁽⁵²⁾.

Sonuç olarak kuş gripi salgını, olayın dünyanın sadece belirli yöresine sınırlı olmadığını ve özellikle göçmen kuşlar yoluyla dünyanın her tarafına yayılabileceğini göstermiştir. Klinik bulgular hafif üst solunum yolu hastalığından, ağır hatta ölümcül pnömoneye kadar değişebilen bir spektruma sahiptir. Özellikle çocukluk çağında daha ağır seyreden enfeksiyonun bu yaş grubundaki mortalitesi %63 olarak rapor edilmektedir.

Kanıtlanmış H5N1 virüsü enfeksiyonu, influenza benzeri hastalığı olan bir kişide "real-time" revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) veya virüs kültürü ile H5N1 virüsünün saptanması olarak tanımlanır⁽⁵⁰⁾.

Tedavi için bulguların başlamasından sonra ilk 48 saat içinde oseltamivir başlanması önerilir.

Swine İnfluenza (H1N1)

Domuz kaynaklı influenza A virüsüne bağlı olarak ortaya çıkan hastalık, ilk olarak Nisan 2009'da Meksika'da sonra ABD'de görülmüş, kısa sürede dünya çapında birçok ülkeye yayılmıştır. Alarm düzeyini Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Nisan 2009'da geniş insan grupları arasında sınırlı yayılım olan faz 5 ve Haziran 2009'da genel toplumda artmış ve devamlı yayılım olan Pandemi Faz 6 olarak açıklamıştır⁽⁵²⁾.

Pandeminin ilan edildiği tarihten sonra, 2009 influenza pandemisi, dünya üzerinde çok hızlı bir şekilde yayılmıştır. Bunun en önemli nedenlerinden birisi olarak bugün uluslararası ulaşımın geldiği düzey gösterilmektedir.

ABD'de 2009 yılı Nisan ayından Haziran ayının ortasına kadar pandemik H1N1 influenza nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %45'i 18 yaşın altındaki çocuklardır. Yatırılan çocukların %60'ının altta yatan bir hastalığı vardır. Bunlar arasında astım %29'luk oranla ilk sırada yer almaktadır⁽⁵³⁾. 28 Mart 2010 tarihi itibarıyla Dünya Sağlık Örgütü laboratuvar tanımlı H1N1 influenzadan 17.483 ölüm olduğunu bildirmiştir. Bu sayı mevsimsel grip ile ilgili tahmini yıllık global ölüm sayısından çok daha düşüktür⁽⁵⁴⁾.

Enfeksiyon; mevsimsel influenzadan farklı olarak, küçük çocuklar, gençler ve gebelerde daha sık olarak ağır seyretmekte ve ölüme neden olmaktadır. Bu yaş gruplarındaki ağır hastalık ve ölüm, toplumlar için, mevsimsel influenzaya göre daha büyük bir hastalık yükü anlamına gelmektedir⁽⁵⁵⁾.

Hastalığın en sık görülen semptomları; yüksek ateş, solunum yolu bulguları, halsizlik ve miyalji olarak tanımlanmıştır. En sık görülen komplikasyonlar ise, başta viral pnömoni olmak üzere respiratuvar komplikasyonlardır ve çoğu hastada akciğer grafisinde infiltrasyon ile akciğer hasarı görülmüştür⁽⁵³⁾.

Hastalığın kanıtlanması için RT-PCR testi önerilmektedir⁽⁵⁴⁾. Tercih edilen örnekler; nazofarenks veya orofarenks sürüntüsü, nazal aspirat veya hem nazofarenks hem de orofarenks sürüntüsüdür.

Pandemik H1N1 influenza geçiren kişilerin çoğu kendiliğinden ve komplikasyonsuz olarak iyileşir. Olası veya kanıtlanmış influenza A (H1N1) virüsü enfeksiyonu olan kişilerden, yalnızca hastalığın komplikasyon ve mortalite riski yüksek olanlara antiviral tedavi önerilmektedir. Tedavi konusunda kesin veriler olmasa da DSÖ ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'nin de bulunduğu otoriteler, pandemik H1N1 influenza nedeni ile hastaneye yatırılan hastalara erken dönemde oseltamivir ve zanamivir gibi nöraminidaz inhibitör tedavi başlanmasının yararlı olduğunu göstermektedir.

Mevsimsel olarak yapılan influenza aşısı, H1N1 influenza enfeksiyonundan koruma sağlamamaktadır⁽⁵⁴⁾.

Avian İnfluenza A (H7N9)

DSÖ tarafından Çin'de 2013 Mart ayı sonları ve Nisan ayında yeni avian influenza A H7N9 enfeksiyonu bildirildi. Kasım 2013 ayına kadar 45'i fatal olmak üzere 139, 2013 sonundan 2014 başlarına kadar 300'den fazla vaka bildirildi. Şu ana kadar insandan insana geçiş gösterilmedi.

H7N9 virüsünün en azından 4 farklı tip avian influenza reasortmanı sonucu olduğu görülmektedir. İnsanlardan elde edilen avian H7N9 virüsü, genetik yapısının yüksek virülans potansiyelinde olabileceği düşünülmektedir.

Solunum yolu enfeksiyonu izlenen hastaların çoğunda ağır pnömoniye gidiş gözlenmiştir. ARDS, septik şok, çoklu organ yetmezliği, rabdomiyoliz ve ensefalopati de gözlenebilen diğer klinik tablolardır.

Tanı için nazofarengeal aspirat veya sürüntüden, RT-PCR ile H7N9 gösterilmelidir^(56, 57).

H3N2v

Domuzların, insan ve kuş kökenli influenza virüsleri reasortmanı için ara konak olduğu bilinmektedir. 1998'den beri insan, domuz ve kuş genleri içeren üçlü influenza reasortant virüs Kuzey Amerika'daki domuzlar arasında endemik olarak görülmektedir⁽⁵⁸⁾.

2011 yılı ikinci yarısı ve 2012 yılının ilk yarısında yeni ortaya çıkan domuz kökenli influenza virüsü, H3N2 alt tipi ABD'de başta çocuklar olmak üzere 13 kişide saptanmıştır. Bu H3N2 varyantı DSÖ tarafından H3N2v olarak tanımlanmıştır⁽⁵⁹⁾. Nisan 2013'e kadar Amerika'nın 13 bölgesinde laboratuvar tanımlı 321 vaka bildirilmiş, bunlardan bir tanesi ölümlü sonuçlanmıştır.

İnsandan insana geçiş sınırlıdır ve şüphelidir. Hastalığın şiddeti mevsimsel influenzaya benzemektedir⁽⁶⁰⁾.

Polyomavirüsler KI ve WU

Polyomaviridae ailesinde yer alan polyomavirüsler; küçük (40-45 nm), çıplak ve ikozahedral simetrik virüsler olup çembersel çift iplikli DNA genomu içerirler. İnsan polyomavirüsleri latent enfeksiyon oluşturmaları, immünsüpresif hastalarda reaktif olarak ciddi klinik tablolara yol açmaları ve onkojenik potansiyelleri nedeniyle tıbbi öneme sahiptirler⁽⁶¹⁾.

İlk insan polyomavirüslerinin tanımlanması 1971 yılında BK virüs (BKPyV), böbrek transplantasyonu yapılan nefropatik bir hastanın idrar örneğinden; diğeri olan JC virüs (JCPyV) ise, progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gelişen Hodgkin lenfomalı bir hastanın beyin dokusundan izole edilmiş ve izole edildikleri hastaların baş harfleriyle adlandırılmışlardır^(62, 63).

KI ve WU polyomavirüslerinin tanımlanması, 2007 yılında KIPyV, Karolinska Enstitüsünde (Stockholm, İsveç); WUPyV ise Washington Üniversitesi'nde (St. Louis, ABD) ASYE olan çocukların nazofarengeal aspirasyon örneklerinden, yeni nesil DNA dizileme yöntemleri kullanılarak tanımlanmıştır^(64, 65). KI ve WU'nun ilk tanımlanmalarından beri viral sekanslarının

Dünya'da ASYE olan çocukların solunum sekresyonlarında sırasıyla %0.2- %2.7 ve %1.1-%9 olduğu doğrulanmıştır⁽³⁹⁾.

Yapılan analizlerde, diğer iyi tanımlanmış viral solunum patojenleriyle yüksek oranda koenfeksiyon olduğu görülmektedir. Bu oranın KIV'da %74 iken, WUV'de %68-79 arasında olduğu gözlenmiştir.

Ancak klinik örneklerde KIV ve WUV, DNA saptanma oranlarının asemptomatik kişilerde de hastalardakine benzer bulunması ve diğer solunum yolu virüsleriyle birlikte bulunma oranlarının yüksek olması, bu virüsler ile solunum yolu enfeksiyonları arasındaki ilişkinin yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Dolayısıyla KIV ve WUV enfeksiyonlarının patogenezi ve kliniği ile ilgili bilgiler henüz yeterince açık değildir.

Yapılan çalışmalarda, WUV'na semptomatik enfeksiyon yapabileceği izlense de KIV genellikle daha gürültülü bir tablo göstermektedir. Nazal yıkama solüsyonlarından bu virüsü izole etmek mümkündür.

Klinik belirtileri ise, en sık pnömoni (%40), bronşiyolit (%25) ve alt solunum yolu enfeksiyonu ile ortaya çıkmaktadır. Öksürük, rinore, kusma, ishal, stridor, döküntü de klinik bulgular arasında yer alabilir. Periferik yaymada lökositoz ya da lökopeni olabilir⁽⁶⁶⁾.

Adenovirüs 14

Adenovirüslerin solunum yolu hastalıkları, gastroenterit, keratokonjonktivit ve hemorajik sistit dâhil olmak üzere birçok hastalığa neden olduğu bilinmektedir⁽⁵⁰⁾. Kasım 2007'de CDC Amerika'nın 4 bölgesinde nadir görülen bir adenovirüs serotipi AD 14'ün (ilk olarak 1955'de tanımlandı) ciddi adenovirüs enfeksiyonuna neden olduğunu bildirilmiştir. Bu hastaların %38'inde hospitalizasyon, %17'sinde yoğun bakım ihtiyacı olduğu ve %5'inde ölüme yol açtığı bildirilmiştir⁽⁶⁷⁾.

Hendra ve Nipah Virüsleri

Hendra (HeV) ve Nipah virüsleri (NiV) son zamanlarda yarasalarda ortaya çıkmış, Avustralya, Malezya, Singapur ve Bangladeş'te insan ve hayvanlarda ciddi salgınlara neden olmuş, yüksek derecede patojenik paramyxovirüslerdir. Bu virüslerin genetik yapısındaki farklılık, yüksek virülansı ve geniş konak aralığı diğer paramyxovirüslerden ayrılmasına neden olur⁽⁶⁸⁾.

HeV enfeksiyonu, hem hayvanları hem de insanları enfekte ederek şiddetli hastalığa neden olan nadir görülen bir zoonostur. HeV ilk olarak 1994 yılında Avustralya'daki bir salgında tanımlanmış ve üç erişkinde tespit edilmiştir. Bu hastalardan ikisi pnömoni ve çoklu organ yetmezliğiyle kaybedilmiş, ancak şu ana kadar hiç pediatrik vaka saptanmamıştır.

İnsanlarda HeV enfeksiyon bulguları, hafif gribal enfeksiyon bulgularından ölümcül olabilen solunum ya da nörolojik hastalığa kadar değişkenlik gösterebilir ve hastalığın aşısı yoktur^(68,69).

NiV enfeksiyonu, hem insanlarda hem de hayvanlarda şiddetli hastalığa neden olan yeni ortaya çıkan bir zoonostur. NiV ilk olarak Malezya'da 1998 yılında tanımlanmıştır. 250'den fazla hastada NiV ile ateş, baş ağrısı, kusma, bilinç değişikliği ve %14'ünde öksürükle giden bir hastalık gelişmiştir. Hastaların üçte biri kaybedilmiş, yaşayanların %28'inde nörolojik sekel gelişmiş, en genci 13 yaşında olan az sayıda çocukta da hastalık gözlenmiştir⁽⁷⁰⁾.

Bangladeş'te ise 2001-2003 yılları arasında en genci dört yaşında olan pek çok çocuğun etkilendiği, mortalitenin %67'lerde giden NiV salgını olmuştur⁽⁷¹⁾.

Torque Teno virüs (TTV)

Torque teno virüs, Anello virüs grubunda sınıflandırılır. Her yaştan görünüşte sağlıklı bireylerin yaklaşık %80'ninde uzun süreli (belki ömür boyu) viremiye neden olur.

Her ne kadar TTV'nin doğrudan ASYE yaptığına dair kanıtlar yok ise de, bronkopnömonili çocuklardaki viral yük diğer solunum yolu virüslerine bağlı daha hafif enfeksiyonlardan daha yüksek olarak gözlenir⁽⁷²⁾. Özellikle nazal sekresyonlardaki ya da plazmadaki yüksek TTV yükü eozinofilik enflamasyon markerleri, bronşektazi şiddeti ve İPE, konjenital MBL eksikliği, otoimmün romatoid hastalıklar ve astımda akciğer fonksiyonlarındaki belirgin bozulmayla pozitif korelasyon göstermektedir⁽²³⁾.

Tanıda PCR kullanılmaktadır.

Parechovirüsler

Çoğunlukla genç çocuklardan izole edilmek üzere 14 HPeV genotipi vardır. Tek başlarına ASYH yaptıkları kesin olmamakla beraber, koenfeksiyon şeklinde hastalık yapmaktadırlar⁽³⁹⁾.

Rinovirüsler

HRV'ler günümüzde HRV-A, HRV-B ve HRV-C olmak üzere 3 sınıfa ayrılırlar. Yakın dönemde yapılmış olan bazı epidemiyolojik çalışmalarda, ASYE'li hospitalize çocuk ile yetişkinlerde A ve C tipinin B tipine göre daha baskın olduğu bildirilmiştir⁽⁷³⁾.

HRV-C olarak adlandırılan yeni HRV, moleküler metodlar kullanılarak tanımlanmıştır ve immünitesi basılanmış erişkinler ile çocuklarda şiddetli klinik tabloya neden olmaktadır.

Avustralya ve Hong Kong' da saptanan vakalar esas olarak bronşiyolit, wheezing ve astım atakları şeklinde sonbahar ve kış aylarında pik yaparken, yeni HRV kasım-aralık arasında grip benzeri tabloya neden olmaktadır^(74, 75).

Son çalışmalar HRV C tipinin, hem A hem de B tipine göre küçük çocuklarda ateşli wheezing ve çocuklarda astım alevlenmelerine daha fazla neden olduğunu göstermiştir⁽⁷⁶⁾.

Enterovirüsler (HEV)

Yeni bir HEV (EV104) genotipi, ilk olarak 2010 yılında İsviçre'de 2004-2007 yılları arasında solunum yolu bulguları ve akut otitis media olan 8 çocuktan elde edilen örneklerde saptanmıştır⁽⁷⁷⁾.

Virüs immüitesi sağlam kişilerde kronik rinofarenjit yaparken, immün baskılanmış kişilerde wheezing, ateş ve rinoreye neden olan ASYE yapmaktadır⁽⁷⁸⁾.

EV109, 2010 yılında ASYE tablosu halinde Nikaragualı bir çocukta saptanmıştır⁽⁷⁹⁾. Ancak bu yeni enterovirüs grubunun patolojik rolünün hala büyük çapta klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir,

SONUÇ

Tüm dünya'da, ASYE'leri çocukluk çağının sık rastlanan hastalığıdır. ASYE'leri etken olan patojenden bağımsız olarak çoğunlukla nonspesifik klinik bulgularla seyretmektedir. Son yıllarda bilimsel bilgilerdeki gelişmeler ve yeni teknolojilerin kullanılabilirliği solunum yolu viral enfeksiyonlar alanındaki görüşleri derinden değiştirmiştir. Özellikle yeni virüsler ya da viral suşların tanımlanması, birçok solunum yolu hastalığının viral etiolojisini şüphe veya hipotezden öteye taşımıştır. Ancak bu ajanlar hakkında tüm dünya'da yapılan çalışmalar, henüz çok yeterli olmayıp daha kapsamlı ve geniş çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. WHO. World Health Statistics 2011. Geneva: World Health Organisation; 2011.
2. Zumla A. Killer respiratory tract infections: time to turn the tide. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 173-4.
3. Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clin Infect Dis* 2011; 4: S284-9.
4. Reddington K, Tuite N, Barry T, O'Grady J, Zumla A. Advances in multiparametric molecular diagnostics technologies for respiratory tract infections. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 298-304.
5. Kelly JT, Busse WW. Host immune responses to rhinovirus: mechanisms in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 671-82.
6. Louie JK, Hacker JK, Gonzales R, Mark J, Maselli JH, Yagi S, et al. Characterization of viral agents causing acute respiratory infection in a San Francisco University Medical Center Clinic during the influenza season. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 822-8.
7. Alkan S, Yılmaz Ö, Yüksel H. Türkiye Çocuk Hast. Derg. 2010; 4: 187-192.
8. Alto WA. Human metapneumovirus: a newly described respiratory tract pathogen. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17: 466-9.
9. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de GR, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719-24.
10. Jartti T, Söderlund-Venermo M, Hedman K, Ruuskanen O, Mäkelä MJ. New molecular virus detection methods and their clinical value in lower respiratory tract infections in children. *Paediatr Respir Rev*. 2013; 14: 38-45.
11. Devrim İ, Seçmeer G. Yeni tanımlanan solunum yolu virüsü insan metapnömo virüslerine bağlı enfeksiyonlar. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005; 36: 163-7.
12. Broor S, Bharaj P, Chahar HS. Human metapneumovirus: a new respiratory pathogen. *J Biosci* 2008; 33: 483-93.
13. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004; 350: 443-50.
14. Dulek DE, Peebles RS Jr. Viruses and asthma. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1810: 1080-90.
15. Alto WA. Human metapneumovirus: a newly described respiratory tract pathogen. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17: 466-9.
16. Rawlinson WD, Waliuzzaman Z, Carter IW, Belessis YC, Gilbert KM, Morton JR. Asthma exacerbations in children associated with rhinovirus but not human metapneumovirus infection. *J Infect Dis* 2003; 187: 1314-8.
17. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004; 350: 443-50.
18. König B, König W, Arnold R, Werchau H, Ihorst G, Forster J. Prospective study of human metapneumovirus infection in children less than 3 years of age. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4632-5.
19. Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, et al. 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.

20. Tsai MH, Lin TY, Chiu CH, Lin PY, Huang YC, Tsao KC, et al. Seroprevalence of SARS Coronavirus Among Residents Near a Hospital with a Nosocomial Outbreak. *J Formos Med Assoc* 2008; 107: 885-91.
21. 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: e70-6.
22. Sloots TP, Whitley DM, Lambert SB, Nissen MD. Emerging respiratory agents: new viruses for old diseases? *J Clin Virol* 2008; 42: 233-43.
23. Jartti T, Jartti L, Ruuskanen O, Söderlund-Venermo M. Newrespiratoryviral infections. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 271-8.
24. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, Wang T, Chan-Yeung M, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348: 1977-85.
25. Krilov LR. Emerging infectious disease issues in international adoptions: severe acute respiratory syndrome (SARS), avian influenza and measles. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 391-5.
26. Roper RL, Rehm KE. SARS vaccines: where are we? *Expert Rev Vaccines* 2009; 8: 887-98.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preliminary clinical description of severe acute respiratory syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 255-6.
28. Leung CW, Kwan YW, Ko PW, Chiu SS, Loung PY, Fong NC, et al. Severe acute respiratory syndrome among children. *Pediatrics* 2004; 113: e535-43.
29. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 2004; 10: 368-73.
30. Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol* 2005; 79: 884-95.
31. van der Hoek L, Sure K, Ihorst G, Stang A, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Human coronavirus NL63 infection is associated with croup. *Adv Exp Med Biol* 2006; 581: 485-91.
32. Forster J, Ihorst G, Rieger CH, Stephan V, Frank HD, Gurth H, et al. Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRI.DE study). *Eur J Pediatr* 2004; 163: 709-16.
33. Vabret A, Dina J, Gouarin S, Petitjean J, Corbet S, Freymuth F. Detection of the new human coronavirus HKU1: a report of 6 cases. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 634-9.
34. Faure E, Poissy J, Goffard A, Fournier C, Kipnis E, Titecat M, et al. Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside? *PLoS One* 2014; 14: 9: e88716.
35. Abdel-Moneim AS. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): evidence and speculations. *Arch Virol* 2014.
36. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 12891-6.
37. Yaman G. Human Bocavirus. *Van Tıp Dergisi* 2006; 13: 109-112.
38. Debiaggi M, Canducci F, Ceresola ER, Clementi M. The role of infections and coinfections with newly identified and emerging respiratory viruses in children. *Virol J* 2012; 9: 247.
39. Christensen A, Nordbo SA, Krokstad S, Rognlien AG, Dollner H. Human bocavirus commonly involved in multiple viral airway infections. *J Clin Virol* 2008; 41: 34-7.
40. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 283-8.
41. Parlakay A, Ö, Kara A. Yeni Solunum Yolu virüsleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları dergisi* 2010; 53: 5965.
42. Schildgen O, Müller A, Allander T, Mackay IM, Völz S, Kupfer B, et al. Human bocavirus: passenger or pathogen in acute respiratory tract infections? *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 291-304.
43. Catalano-Pons C, Bue M, Laude H, Cattani F, Moulin F, Menager C, et al. Human bocavirus infection in hospitalized children during winter. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 959-60.
44. Seda Özbek. Domuz kaynaklı influenza A (H1N1) virus enfeksiyonu: radyolojik bakış. *Selçuk Tıp Derg* 2010; 26: 32-4.
45. Latorre-Margalef N, Gunnarsson G, Munster VJ, Fouchier RA, Osterhaus AD, Elmberg J, et al. Effects of influenza A virus infection on migrating mallard ducks. *Proc Biol Sci* 2009; 276: 1029-36.
46. Ahmet Faik Öner. Kuş gribi. *Türk Ped Arş* 2007; 42: 46-51.
47. Kaye D, Pringle CR. Avian influenza viruses and their implication for human health. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 108-12.
48. Watanabe YI, Ibrahim MS, Suzuki Y, Ikuta K. The changing nature of avian influenza A virus (H5N1). *Trends Microbiol* 2012; 20: 11-20.
49. World Health Organization. Avian Influenza Fact Sheet. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/
50. Brodzinski H, Ruddy RM. Review of new and newly discovered respiratory tract viruses in children. *Pediatr Emerg Care* 2009; 25: 352-60.
51. Ozbay B, Sertoğullarından B, Tekin M, Altinoz O. Influenza-associated pneumonia in a Turkish area with endemic avian influenza. *Respirology* 2008; 13: 444-6.
52. Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361: 680-9.

53. Perez-Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361: 1935-44.
54. Girard MP1, Tam JS, Assossou OM, Kieny MP. The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: a review. *Vaccine* 2010; 28: 4895-902.
55. Ali Bülent Cengiz. Pandemi H1N1 influenza: çocuklarda klinik bulgular, tanı ve tedavi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2010; 41: 28-37.
56. Poovorawan Y1, Pyungporn S, Prachayangprecha S, Makkoch J. Global alert to avian influenza virus infection: from H5N1 to H7N9. *Pathog Glob Health* 2013; 107: 217-23.
57. Wu YL, Shen LW, Ding YP, Tanaka Y, Zhang W. Preliminary success in the characterization and management of a sudden breakout of a novel H7N9 Influenza A Virus. *Int J Biol Sci* 2014; 10: 109-18.
58. Kitikoon P1, Gauger PC, Anderson TK, Culhane MR, Swenson S, Loving CL, et al. Swine influenza virus vaccine serologic cross-reactivity to contemporary US swine H3N2 and efficacy in pigs infected with an H3N2 similar to 2011-2012 H3N2v. *Influenza Other Respir Viruses* 2013; 4: 32-41.
59. Epperson S, Nhung M, Richards S, Quinlisk P, Ball L, Moll M, et al. Human infections with influenza A(H3N2) variant virus in the United States, 2011-2012. *Clin Infect Dis* 2013; 1: 4-11.
60. Sleeman K, Mishin VP, Guo Z, Garten RJ, Balish A, Fry AM, Villanueva J, Stevens J, Gubareva LV. Antiviral Susceptibility of Variant Influenza A(H3N2)v Viruses Isolated in the United States from 2011 to 2013. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2045-51.
61. Dürdal US. Yeni, Daha Yeni, En Yeni İnsan Polyomavirusları: Nereye Kadar? *Mikrobiyol Bul* 2013; 47: 362-81.
62. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971; 1: 1253-7.
63. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet* 1971; 1: 1257-60.
64. Allander T, Andreasson K, Gupta S, Bjerkner A, Bogdanovic G, Persson MA, et al. Identification of a third human polyomavirus. *J Virol* 2007; 81: 4130-6.
65. Gaynor AM, Nissen MD, Whiley DM, Mackay IM, Lambert SB, Wu G, et al. Identification of a novel polyomavirus from patients with acute respiratory tract infections. *PLoS Pathog* 2007; 3: e64.
66. Le BM, Demertzis LM, Wu G, Tibbets RJ, Buller R, Arens MQ, et al. Clinical and epidemiologic characterization of WU polyomavirus infection, St. Louis, Missouri. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1936-8.
67. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute respiratory disease associated with adenovirus serotype 14--four states, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 1181-4.
68. Eaton BT, Broder CC, Middleton D, Wang LF. Hendra and Nipah viruses: different and dangerous. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4: 23-35.
69. Murray K, Selleck P, Hooper P, Hyatt A, Gould A, Gleeson L, et al. A morbillivirus that caused fatal disease in horses and humans. *Science* 1995; 268: 94-7.
70. Goh KJ, Tan CT, Chew NK, Tan PS, Kamarulzaman A, Sarji SA, et al. Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1229-35.
71. Hsu VP, Hossain MJ, Parashar UD, Ali MM, Ksiazek TG, Kuzmin I, et al. Nipah virus encephalitis reemergence, Bangladesh. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 2082-7.
72. Pifferi M, Maggi F, Andreoli E, Lanini L, Marco ED, Fornai C, et al. Associations between nasal torquetenovirus load and spirometric indices in children with asthma. *J Infect Dis* 2005; 192: 1141-8.
73. Bochkov YA, Gern JE. Clinical and molecular features of human rhinovirus C. *Microbes Infect* 2012; 14: 485-94.
74. Lamson D, Renwick N, Kapoor V, Liu Z, Palacios G, Ju J, et al. Mass Tag polymerase-chain-reaction detection of respiratory pathogens, including a new rhinovirus genotype, that caused influenza-like illness in New York State during 2004-2005. *J Infect Dis* 2006; 194: 1398-402.
75. McErlean P, Shackleton LA, Lambert SB, Nissen MD, Sloots TP, Mackay IM: Characterisation of a newly identified human rhinovirus, HRV-QPM, discovered in infants with bronchiolitis. *J Clin Virol* 2007; 39: 67-75.
76. Louie JK, Roy-Burman A, Guardia-Labar L, Boston EJ, Kiang D, Padilla T, et al. Rhinovirus associated with severe lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 337-9.
77. Tapparel C, Junier T, Gerlach D, Van-Belle S, Turin L, Cordey S, et al. New respiratory enterovirus and recombinant rhinoviruses among circulating picornaviruses. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 719-26.
78. Piralla A, Rovida F, Baldanti F, Gerna G. Enterovirus genotype EV-104 in humans, Italy, 2008-2009. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1018-21.
79. Yozwiak NL, Skewes-Cox P, Gordon A, Saborio S, Kuan G, Balmaseda A, et al. Human enterovirus 109: a novel interspecies recombinant enterovirus isolated from a case of acute pediatric respiratory illness in Nicaragua. *J Virol* 2010; 84: 9047-58.