

**Bronşiolit Tanısı Alan Çocuklarda Human Metapnömovirüs Bulgularının
Diğer Solunum Yolu Virüsleri ile Karşılaştırılması**
*Comparison of Human Metapneumovirus Findings with Other Respiratory Tract
Viruses in Children with Bronchiolitis*

Derya Altay¹, Kazım Üzüm², Mehmet Köse², Selma Gökahmetoğlu³, Ali Yıkılmaz⁴

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenterolojisi BD, Elazığ

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Kayseri

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Kayseri

⁴Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD, Kayseri

ÖZ:

GİRİŞ ve AMAÇ: Akut bronşiolit, viral etkenlerle oluşan ve çocuklarda sık görülen bir alt solunum yolu hastalığıdır. Bölgemizde akut bronşiolit tanısı alan çocuklarda viral etkenlerin ve özellikle Human Metapnömovirüs sıklığının belirlenmesi, olguların klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının irdelenmesi amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kasım 2006 ile Mayıs 2007 tarihleri arasında Çocuk Acil Polikliniğinde akut bronşiolit tanısı alan, bir ay ile iki yaş arasında 73 çocuk hastada Respiratuvar Sinsityal Virüs, Parainfluenza Virüs, Adenovirüs ve Human Metapnömovirus sıklığı araştırıldı. Olguların klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları irdelendi.

BULGULAR: Akut bronşiolit tanısı alan hastalarda Human Metapnömovirüs sıklığı %5,4, Respiratuvar Sinsityal Virüs sıklığı %75, Parainfluenza Virüs sıklığı %5,4 ve Adenovirüs sıklığı %6,8 olarak bulundu. Bir olguda Respiratuvar Sinsityal Virüs ve Human Metapnömovirüs birlikte idi. Human Metapnömovirüs pozitifliği saptanan olguların klinik ve radyolojik bulguları diğer viral bronşiolit etkenleri ile benzer şekilde idi. Olguların %16,4'ünde herhangi bir etken saptanmadı. Virüs pozitifliği saptanan olguların %67'si ile Respiratuvar Sinsityal Virüs pozitifliği olan hastaların %67'si antibiyotik tedavisi aldı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Human Metapnömovirüs'ün klinik ve radyolojik bulguları diğer viral bronşiolit etkenleri ile benzerdir. Akut bronşiolit tanısı olan hastaların %83,5'inde etyolojide en az bir viral etken gösterilmiştir. Bu nedenle hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi antibiyotik direnci gelişimi ve hastane masraflarını azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: akut bronşiolit, antibiyotik, çocuk, Human Metapnömovirüs

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Sorumlu yazar yazışma adresi: Derya ALTAY, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Çocuk Gastroenteroloji B.D, Elazığ, Türkiye

E-posta: dr.deryaaltay@gmail.com

SUMMARY:

INTRODUCTION: Acute bronchiolitis is a lower respiratory tract disease, often seen in children caused by viral agents. The aim of this study is to determine viral agents in particular the prevalence of Human Metapneumovirus in children diagnosed with acute bronchiolitis in our region and to evaluate clinical, laboratory and radiological findings of these patients.

METHODS: The prevalence of Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, Adenovirus and Human Metapneumovirus were investigated in 73 children at one month-two-years of age diagnosed with acute bronchiolitis in pediatric emergency clinic between November 2006 and May 2007. Clinical, laboratory and radiological findings of these patients were evaluated.

RESULTS: The prevalence of Human Metapneumovirus 5,4%, Respiratory Syncytial Virus 75%, Parainfluenza Virus 5.4% and Adenovirus 6.8% were determined in patients diagnosed with acute bronchiolitis. Respiratory Syncytial Virus and Human Metapneumovirus were found together in only one patient. Clinical and radiological findings of patients with Human Metapneumovirus positivity were similar to patients with other viral agents of bronchiolitis. Any viral agent was not detected in 16,4% of patients. 67% of patients with virus positive and also 67% of patients with Respiratory Syncytial Virus positive were treated with antibiotics.

DISCUSSION and CONCLUSION: Clinical and radiological findings of Human Metapneumovirus are similar to other viral agents of bronchiolitis. At least one viral agent was detected in the etiology of disease in 83,5% of patients diagnosed with acute bronchiolitis. However, antibiotic treatment took place in the majority of the patients. Therefore, preventing the unnecessary use of antibiotics in these patients will reduce the development of antibiotic resistance and hospital costs.

Keywords: acute bronchiolitis, antibiotic, Human Metapneumovirus, pediatrics

Giriş

Bronşiolit, özellikle iki yaş altındaki çocuklarda, hızlı ve hışıltılı solunum ile karakterize bir klinik tablodur. Etiyolojisinde viral etkenlerden başta Respiratuar Sinsityal Virus (RSV) olmak üzere Parainfluenza tip 1, 2 ve 3, İnfluenza tip A ve B, Adenovirüs, Rinovirüs ve Enterovirüsler'in rol aldığı bilinmektedir (1). 2001 yılında tanımlanan Human Metapnömovirüs'ün (HMPV) solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu gösterilmiştir (2). Ülkemizde Gökmen ve ark (3) bir yıl süren çalışmalarında alt solunum yolu enfeksiyonu olan 100 çocuk hastada HMPV prevalansını hücre kültürü yöntemiyle %11 oranında saptamışlar, hastaların genellikle kış aylarında başvurduğunu ve bronşiolit tanısı aldıklarını belirtmişlerdir. Hatipoğlu ve ark (4) 147 çocuk hasta ile yaptıkları çalışmalarında alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocukların %13'ünde etkenin HMPV olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda; Human Metapnömovirüs ile birlikte, RSV, Parainfluenza virüs (PIV), Adenovirüs sıklığının belirlenmesi, virüs pozitifliği saptanan olguların klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Kasım 2006 ile Mayıs 2007 tarihleri arasında altı aylık süre içerisinde Erciyes Üniversitesi Çocuk Acil Polikliniği'ne solunum sıkıntısı şikayeti ile başvuran ve akut bronşiolit tanısı konulan, bir ay ve iki yaş arası 73 hasta alındı. Olgular 6 aylıktan küçük ve 6 aylıktan büyük olmak üzere iki gruba ayrıldı. Olguların tamamında RSV, Adenovirüs ve PIV ve HMPV çalışıldı. Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Etik Kurul Komitesi tarafından onaylandı (11.07.2006, Karar No: 01/234) ve hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Bronşiolit tanısı Üniversitemizin Çocuk Acil Polikliniği'nde görevli hekimler tarafından konuldu. Ayaktan tedaviler tanıyı koyan hekimler tarafından, yatan hastaların tedavileri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları öğretim üyeleri tarafından planlandı. Çalışma süresince hastalara konsultan öğretim üyelerinin uygun gördükleri tedaviler uygulandı ve çalışmayı yürüten hekimler tedavi içeriğine karışmadan sadece gözlemler. Hastaların nasofaringeal aspirat örnekleri (NFA), tanı gününde herhangi bir tedavi başlanmadan önce toplandı. Örnekler, intranasal serum fizyolojik (2-5ml) verilmesi sonrasında ucunda negatif basınç uygulanan 6F beslenme sondası aracılığı ile 0.5-1 ml olacak şekilde, tanı ve tedavide etkin olmayan bir pediatrist tarafından alındı. Örnekler laboratuvara soğuk zincir ile ulaştırıldı ve çalışma gününe kadar -70°C'de saklandı.

Respiratuar sinsityal virus, direkt immunofloresan antikor testi (monofluo BIO-RAD, Fransa) ile Human Metapnömovirüs RT-PCR yöntemi ile "high pure viral nucleic acid kit" (Roche, Almanya) kiti kullanılarak, Parainfluenza virüs ve human parainfluenza virüs "HPIV-QLS1.0, fluorion" (iontek, Türkiye) kiti ile Adenovirüs "HAdV-QLS1.0" (fluorion, iontek, Türkiye) kiti ile çalışıldı. Hastaların akciğer grafileri tecrübeli bir pediatrik radyolog tarafından değerlendirildi.

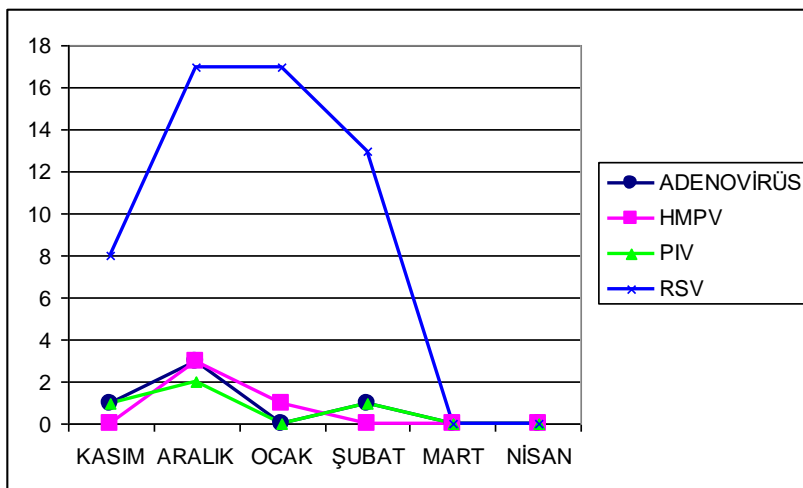
İstatistiksel analizler SPSS 15 programı ile analiz edildi. İki nitel değişkenin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testinin Exact yöntemi kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Kolmogorov Smirnov Testi ile bakıldı. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U Testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniği'ne başvuran, yaşları bir ay ile iki yaş arasında değişen (ort. $80.4 \pm 34,6$ ay), toplam 73 olgu (29 kız, 44 erkek) alındı. Virüslerin dağılımı tablo 1 verilmiştir. Şekil 1'de virüslerin aylara göre dağılımı görülmektedir. RSV Aralık ve Ocak aylarında en yüksek sıklıkta görülürken diğer üç virüs Aralık ayında en sık saptanmıştır.

Tablo 1: Virüs çalışma sonuçları dağılımı

Virüsler	Olgu sayısı (%)
RSV	55 (75.3)
Adenovirüs	5 (6.8)
HMPV	4 (5.4)
PIV	4 (5.4)
RSV + PIV	2 (2.7)
RSV + Adenovirüs	5 (6.8)
RSV + HMPV	1 (1.3)
Virüs negatif	12 (16.4)



Şekil 1: HMPV, RSV, Adenovirüs ve PIV sıklığının aylara göre dağılımı.

RSV pozitifliği saptanan olgulardan 37'si (%66) 6 aylıktan küçük, 19'u (%33,9) 6 aylıktan büyük idi ($p=0.03$). HMPV pozitif dört olgunun yaş ortalaması 13,7 ay, Adenovirüs pozitif olguların yaş ortalaması 7,8 ay, PIV pozitif olguların yaş ortalaması 4,7 ay olarak belirlendi.

73 hastanın 58'inin (%79,4) öksürük, 32'sinin (%43,8) wheezing, 18'inin (%24,6) ateş şikayeti olduğu belirlendi. Hastaların fizik muayenelerinde 27'sinde (%36,9) akciğerlerinde dinlemekle ronküs, 14'ünde (%19,1) ral duyulduğu belirlendi.

RSV pozitif olguların %21'inde başvuru semptomları arasında ateş mevcut iken, RSV negatif olguların %24'ünde ateş bulgusu vardı ($p>0.05$). Virüs pozitif bulunan 61 olgunun 19'unda (%31,1), virüs negatif 12 olgunun beşinde (%41,6) wheezing saptandığı belirlendi ($p>0.05$).

Olguların ortalama lökosit sayısı $10.130/\text{mm}^3$ ($4560-22.030/\text{mm}^3$) idi. Adenovirüs pozitif olguların ortalama lökosit sayısı $13.700/\text{mm}^3$, HMPV pozitif olguların $9170/\text{mm}^3$, PIV pozitif olguların $13.140/\text{mm}^3$, RSV pozitif olguların $10.660/\text{mm}^3$ olarak belirlendi. Virüs negatif olguların ortalama lökosit sayısı $12.180/\text{mm}^3$ olarak bulundu ($p>0.05$).

RSV pozitif olguların periferik kan yaymalarında %83 oranında, Adenovirüs pozitif olguların tamamında, PIV pozitif dört olgunun ikisinde, HMPV pozitif dört olgunun ikisinde lenfosit hakimiyeti saptandığı belirlendi. Virüs negatif olguların 11'inde (%91,6) lenfosit hakimiyeti bulundu.

Olguların akciğer grafileri değerlendirildiğinde 28'inde (%38,3) havalanma artışı, 24'ünde (%32,8) peribronşial kalınlaşma, 12'sinde (%16,4) atelektazi, 11'inde (%15) interstisyel infiltrasyon olarak yorumlandı. 28 olgunun (%38,3) akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. Virüs pozitifliği saptanan olguların akciğer grafi bulguları Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2: RSV, Adenovirüs, PIV ve HMPV pozitif olguların radyolojik görüntülerine göre dağılımı

Olguların akciğer grafisi görüntüleri						
	Normal	Havalanma artışı	Peribronşiyal kalınlaşma	Atelektazi	İnterstisyel infiltrasyon	Lenfadenopati
RSV	18	22	20	9	7	-
Adenovirüs	2	2	3	-	-	1
PIV	4	-	-	-	-	-
HMPV	1	1	3	-	-	-

HMPV pozitifliği saptanan olguların üçü kız cinsiyet olup (ikisi 10 aylık, diğeri 11 aylık), üçünün de başvuru yakınması öksürük ve hırıltılı solunum olup fizik muayenelerinde ateş bulgusu yoktu ve akciğer grafilerinde peribronşial kalınlaşma saptandı. HMPV pozitif olguların klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3: HMPV pozitif olguların klinik ve laboratuvar bulguları

	Yaş (ay)	Cinsiyet	Beyaz küre (mm ³)	Başvuru yakınması	Sedim (mm/h)	CRP (mg/l)	Akciğer grafisi bulguları	Ateş süresi	Yatış süresi (gün)	Verilen tedavi
Olgu1*	10	kız	6680	Öksürük, hırıltılı solunum	10	3	Peribronşiyal kalınlaşma	Ateşi olmadı	2	Klaritromisin, salbutamol
Olgu 2	10	kız	9200	Öksürük, hırıltılı solunum	30	-	Havalanma artışı, peribronşiyal kalınlaşma	Ateşi olmadı	1	Salbutamol
Olgu 3	11	kız	10900	Öksürük, hırıltılı solunum	10	3	Peribronşiyal kalınlaşma	Ateşi olmadı	2	Klaritromisin, salbutamol
Olgu 4	24	erkek	9460	Ateş, öksürük	-	47	Normal	<24 saat	7	Ampisilin-sulbaktam, salbutamol

* HMPV ve RSV pozitifliğinin birlikte olduğu olgu

Virüs pozitif 61 olgunun 41'ine (%67.2), virüs negatif 12 olgunun 8'ine (%66.6) antibiyotik tedavisi verildiği belirlendi. HMPV pozitif dört olgudan üçünün antibiyotik tedavisi aldığı belirlendi. Antibakteriyel tedavi olarak; olguların 24'üne (%48.9) oral klaritromisin, 18'ine (%36.7) parenteral ve/veya oral ampisilin-sulbaktam, 7'sine (%14.2) seftriakson tedavileri verildiği belirlendi. HMPV pozitif olgulardan üçünün antibiyotik tedavisi aldığı, Adenovirüs pozitif olgulardan dördünün, PIV pozitif olgulardan üçünün, RSV pozitif olgulardan 37'sinin (%67) antibiyotik tedavisi aldığı belirlendi. Adenovirüs pozitif olguların hastanede ortalama yatış süresi 3 gün, PIV pozitif olguların 2.2 gün, HMPV pozitif olguların 3 gün, RSV pozitif olguların yatış süresi 4 gün olarak, çalışılan virüsler açısından negatif olguların ortalama yatış süresi 2.4 gün olarak belirlendi. Olguların yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tartışma

Akut bronşiolit özellikle iki yaş altı çocuklarda alt solunum yollarının en sık görülen hastalığıdır. Etkene yönelik çalışmalarda, olguların çoğunda etkenin RSV olduğu gösterilmiş olsa da son zamanlarda HMPV'den bahsedilmiş, özellikle RSV ile beraber olduğunda klinik seyrin daha ağır olduğu üzerinde durulmuştur (5). Olgularımızdan sadece birinde RSV ve HMPV aynı zamanda mevcut idi ve bu olgunun kliniği diğer HMPV pozitif olgulara benzer şekilde seyretti.

Bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda RSV sıklığının %40-75 oranında olduğu belirtilmektedir (6). Hacımustafaoğlu ve ark (7) iki yaşından küçük çocuklarda özellikle ilk üç ay

içerisinde akut bronşiolitin önemli bir etkeni olan RSV'nin %57 oranında olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda olguların %75'inde RSV pozitifliği saptanmıştır. Çalışmamızın kış aylarını kapsıyor olması ve RSV'nin özellikle kış aylarında daha sık görülmesi nedeniyle yüksek oranda RSV pozitif olgu saptandığı düşünülmüştür.

Human metapnömovirüs, genomik organizasyonu RSV'ye benzeyen bir RNA virüsüdür. Paramyxoviridae virüs ailesinin bir üyesidir. RSV ve HMPV'nin benzer hasta popülasyonunu etkiledikleri (infant ve küçük çocuklar) ve patogenezinin benzer olduğu bildirilmekte olup bu benzerlik her iki virüsün Paramiksovirida ailesinin üyeleri olmaları ile izah edilmektedir (8,9).

HMPV enfeksiyonu sıklığının 2 yaşından küçüklerde daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (10). Çalışmamızda olgu sayısı az olmakla birlikte HMPV pozitif saptanan hastaların ortalama yaşı 13.7 ay olarak bulunmuştur.

Akut solunum yolu enfeksiyonu olan çocuk hastaların nazofarengeal sekresyon örneklerinde HMPV prevalansının %1.5-21 oranında olduğu bildirilmiştir (11). Ülkemizde Akkaya ve ark. (12), viral solunum yolu enfeksiyonu olan 160 çocuk hastanın yer aldığı çalışmalarında olguların %38.8'inde RSV pozitifliği saptadıklarını, %1.4'ünde HMPV pozitifliği olduğunu belirtmişlerdir. Altındiş ve ark. (13) ise, bronşit ve bronşiolit ön tanıılı 46 hastanın nazofarengeal örneklerinde HMPV sıklığını %10.8 oranında tespit etmişlerdir. Boivin ve ark. (14) solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla hastaneye yatırılan 3 yaşından küçük çocukların %6'sında HMPV pozitifliği göstermişlerdir. Çalışmamızda 73 hastanın 4'ünde (%5.4) HMPV pozitifliği saptandı.

Hamelin ve ark (15) HMPV enfeksiyonlarında tanıları; pnömoni, bronşiolit, bronşit, soğuk algınlığı, grip benzeri tablo, farenjit ve otitis media, bulguların ise ateş, öksürük, takipne, dispne, wheezing, stridor, rinore, boğaz ağrısı, myalji, baş ağrısı ve döküntü şeklinde olduğunu rapor etmişlerdir. Hatipoğlu ve ark (4) virüs pozitif olgularında öksürük ve wheezing'in en belirgin iki semptom olduğunu ayrıca virüs pozitif ve virüs negatif olgular arasında ortalama lökosit sayısı ve lenfosit hakimiyeti açısından bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda HMPV pozitif 4 olgunun bulguları öksürük, ateş, wheezing, takipne ve dispne şeklinde idi. Benzer şekilde virüs pozitif ve negatif olguların ortalama lökosit sayıları ve lenfosit hakimiyeti açısından aralarında istatistiksel bir farklılık yoktu.

Bronşiolitte akciğer grafisi görüntüleri havalanma artışı, diffüz perihiler infiltrasyon, fokal infiltrasyon, peribronşiyal kalınlaşma gibi bulguları içerir (16). Akciğer grafisi bulguları ile viral veya bakteriyel pnömoni ayırımının yapılması güçtür. Wang ve ark. (17) HMPV enfeksiyonu tanısı alan hastalarda radyolojik bulguların nonspesifik olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda HMPV pozitif dört olgunun akciğer grafilerinde üç olguda havalanma artışı ve peribronşiyal kalınlaşma belirlendi. Bir olgunun akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi.

Hatipoğlu ve ark. (4) çalışmalarında virüs pozitif olguların %48.1'ine antibiyotik tedavisi verildiğini, bunun da hastaların çok küçük olmaları, bakteriyel koenfeksiyon riski taşımaları veya yoğun bakım ünitesinde izleniyor olmaları ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Yaşamın ilk iki yılında en sıklıkla karşılaşılan alt solunum yolu virüsü olan RSV enfeksiyonunda gereksiz antibiyotik kullanımının

sekonder bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırladığı bilinmektedir (18). Çalışmamızda bronşiolit tanısı alan ve virüs pozitif olguların %67'sinin, yine RSV pozitifliği saptanan olguların %67'sinin antibiyotik tedavisi aldığı gözlemlendi. Viral alt solunum yolu enfeksiyonu (bronşiolit) tanısı konulmuş olsa da olgularda antibiyotik kullanımına ilişkin artmış bir eğilim olduğu dikkat çekmiştir. Yatan hastalarda viral etkenlerin hızlı tanımlanmasının gereksiz antibiyotik kullanımını önleyeceği gerçeğine karşın hastalarımızdaki yoğun antibiyotik kullanımı yaşlarının çok küçük olması nedeniyle bakteriyel bronkopnömoni gelişebilme ihtimaline karşılık bir önlem gibi durmaktadır. Sadece ülkemizde değil tüm dünyada aşırı ve gereksiz antibiyotik kullanımı antibiyotik direnci açısından büyük tehlike göstermektedir. Yakın zamanda ülkemizdeki gereksiz antibiyotik kullanımı Sağlık Bakanlığı tarafından gündeme getirilmiş ve akılcı antibiyotik kullanımı hakkında hekimler ve toplum bilgilendirilmeye çalışılmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda iki yaş altında akut bronşiolit tanısıyla izlenen çocuklarda viral enfeksiyonların sıklığı ve klinik özellikleri irdelendi. Viral etkenler arasında en sık RSV saptanırken HMPV'nin de bölgemizde enfeksiyon ajanları arasında yer aldığı ve akut bronşiolit etiolojisinde yeri olduğu gösterildi. Ayrıca etyolojisinin çoğunlukla viral kaynaklı olduğu bilinen akut bronşiolit hastalığında yoğun antibiyotik kullanımına dikkat çekilerek bu durumun önüne geçilmesinin hem antibiyotik direncinin hem de ekonomik külfetin azaltılması açısından büyük önemi olduğu vurgulanmak istenmiştir.

Kaynakça

- 1- Coates BM, Camarda LE, Goodman DM. Wheezing in infants: bronchiolitis. In: Kliegman RM, Nelson Textbook of Pediatrics 20th Edition Philadelphia, Elsevier 2016: 2044-8.
- 2- Crowe JE. Human Metapneumovirus. In: Kliegman RM, Nelson Textbook of Pediatrics 20th ed, Philadelphia, Elsevier 2016: 1609-11.
- 3- Gökmen AA, Çiçek C, Saz EU, Özananar Y, Duyu M. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan pediatrik hastalarda İnsan Metapnömovirüs prevalansının saptanması. Mikrobiyol Bul 2012; 46: 614-23.
- 4- Hatipoğlu N, Somer A, Badur S, Ünüvar E, Akçay-Cıblak M, Yekeler E, et al. Viral etiology in hospitalized children with acute lower respiratory tract infection. Turk J Pediatr 2011; 53: 508-16.
- 5- 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.
- 6- Crowe JE. Respiratory syncytial virus. In: Kliegman RM, Nelson Textbook of Pediatrics 20th Edition Philadelphia, Elsevier 2016: 1606-9.

- 7- Hacımustafaoğlu M, Çelebi S, Bozdemir ŞE, Özgür T, Özcan İ, Güray A, Çakır D. RSV frequency in children below 2 years hospitalized for lower respiratory tract infections. *Turk J Pediatr* 2013; 55: 130-9.
- 8- Wilkesmann A, Schildgen O, Eis-Hübinger A et al. Human metapneumovirus infections cause similar symptoms and clinical severity as respiratory syncytial virus infections. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 467-75.
- 9- Akhras N, Weinberg JB, Newton D. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virüs: subtle differences but comparable severity. *Infect Dis Rep* 2010; 4: 35-9.
- 10- Heikkinen T, Österback R, Peltola V, Jartti T, Vainionpää R. Human metapneumovirus infections in children. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 101-6.
- 11- Chung J, Han TH, Kim BE, Kim CK, et al. Human metapneumovirus infection in hospitalized children with acute respiratory disease in Korea. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 838-42.
- 12- Akkaya O, Feyzioğlu B, Ozdemir M, Baysal B. The investigation of pneumonia viruses by multiplex PCR in patients with pneumonia. *J Microbiol Biotech Res* 2014; 4: 22-6.
- 13- Altındış M, Kandemir Ö, Kalaycı R ve ark. Metapnömovirüs ve diğer solunumsal virüslerin multiplex PCR ile tanısı. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 14-18 Mart 2007, Antalya. Kongre Kitabı, P01-002.
- 14- Boivin G, Serres G, Cote S et al. Human Metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 634-40.
- 15- Hamelin M, Abed Y, Boivin G. Human Metapneumovirus: A New Player among Respiratory Viruses. *Emerging Infections, Clin Infect Dis* 2004; 38: 983-90.
- 16- Schuster JE, Williams JV. Human metapneumovirus. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases Seventh Edition, Philadelphia, 2014: 2434-43.
- 17- Wang M, Liu C, Wang C, Su J, Wang R. Human metapneumovirus infection in Taiwan: a comparison of clinical manifestations with other virus-associated respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 1221-4.
- 18- Dayar GT, Kocabaş E. Respiratory Syncytial Virus infections. *J Pediatr Inf* 2016; 10: 60-7.