

Sık Tekrarlayan Hışıltıda Parainfluenza Enfeksiyonu

Parainfluenza Virus in Frequently Recurrent Wheezing

Dr. Betül SÖZERİ,^a
Dr. Figen GÜLEN,^a
Dr. Esen DEMİR,^a
Dr. Remziye TANAÇ,^a
Dr. Serdar ALTINÖZ,^a
Dr. C. Dost ZEYREK^a

^aPediyatrik Solunum-Allerji BD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 29.10.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 05.03.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Betül SÖZERİ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Pediyatrik Solunum-Allerji BD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
betulsozeri@yahoo.com

ÖZET Amaç: Hışıltı, hava yolu obstrüksiyonun nonspesifik bir göstergesidir. Daha çok küçük çocuklarda olmakla birlikte, her yaşta görülebilmektedir. Viral enfeksiyonlar gibi pek çok faktör yaşamın erken döneminde hışıltıya neden olmaktadır. Erken çocukluk döneminde yineleyen hışıltı etiyojisine bakıldığında, süt çocukluğu döneminde geçirilen viral alt solunum yolu enfeksiyonları ve buna bağlı olarak gelişen hava yolu hiperreaktivitesi yer almaktadır. Bu çalışmada, hışıltılı çocuklarda viral enfeksiyon sıklığına neden olan etkenler ve bu etkenlerin izole edilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Aralık 2004-Nisan 2005 tarihleri arasında tekrarlayan bronşiyoliti olan 186 hastanın verileri prospektif olarak analiz edilmiştir. Çalışmaya alınan 186 olgunun nazofarengeal sürüntü örnekleri alınmıştır. Örnekler laboratuvara viral taşıma besiyeri (Eurotubo collection swab, I.A.S.A. 08191, Rubi, İspanya) içinde en kısa sürede ulaştırılmış, tüm örneklerle indirekt floresan antikor testi ve shell vial hücre kültürü yöntemi uygulanmıştır. **Bulgular:** Hastaların 89 (%47.9)'unda viral sürüntü örneklerinde herhangi bir patojen saptanmamıştır. 97 (%52.1) hastada ise viral etken pozitifliği saptanmıştır. %92.7 (n= 88) hastada parainfluenza virüsü Tip 3, %4.2 (n= 4) hastada respiratuar sinsityal virüs, %3.1 (n= 3) hastada ise adenovirüs izole edilmiştir. **Sonuç:** Sonuç olarak, özellikle kış aylarında viral enfeksiyonlar tekrarlayan hışıltı ataklarında önemli bir risk faktörüdür.

Anahtar Kelimeler: Parainfluenza Tip 3; tekrarlayan hışıltı

ABSTRACT Objective: Wheezing is a nonspecific sign of airway obstruction. Wheezing is seen mostly in infants. Several factors such as viral infections have been shown to increase the risk of wheezing in early life. The viral infections in infancy and bronchial hyperreactivity can cause wheezing in early childhood period. We aimed to investigate frequency of viral infections and to isolate agents in wheezy children. **Material and Methods:** We showed that prospective analysis of 186 patients with recurrent bronchiolitis between December 2004 and April 2005. Nasopharyngeal smears were taken from 186 patients who admitted to our hospital. Both an indirect pool antibody test with cytospin and shell vial cell culture assay were performed on the nasopharyngeal swab specimens. Specimens were received to laboratory by special cell lines (Eurotubo collection swab, I.A.S.A. 08191, Rubi, Espana) **Results:** We isolated parainfluenza Type 3 from the viral specimens of 88 (92.7%) patients; respiratory syncytial virus was isolated from 4 (4.2%) patients while adenovirus was isolated 3 (3.1%) patients. We didn't isolate any pathogen from nasopharynx specimens of 89 (47.9%) patients. Consequently, viral infections have been shown to be an important risk factor for recurrent wheezing especially winter time.

Key Words: Parainfluenza virus 3, bovine; respiratory sounds

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2009;18(3):181-5

Hışıltı, solunum yollarındaki kısmi obstrüksiyonun en önemli belirti ve klinik bulgusudur. Daha çok küçük çocuklarda olmakla birlikte, her yaşta görülebilmektedir. Hayatın erken döneminde hışıltı oluşumuna neden olan çeşitli faktörler vardır. Prenatal ve postnatal sigara

dumanı ile karşılaşma, ailesel atopi öyküsü, viral solunum yolu enfeksiyonları gibi nedenler, akciğer fonksiyonlarını azaltarak, küçük çocuklarda hışıltı oluşumuna neden olmaktadır.¹

Tekrarlayan hışıltı, erken süt çocukluğu döneminde sık görülmekte olup, yaşamın ilk üç yılında %33.6 bebekte en az bir hışıltı atağı olduğu gösterilmiştir.² Erken çocukluk döneminde yineleyen hışıltı etiyojisine bakıldığında, süt çocukluğu döneminde geçirilen viral alt solunum yolu enfeksiyonları ve buna bağlı olarak gelişen hava yolu hiperreaktivitesi geniş bir yer tutmaktadır. Johnston ve ark. tarafından yapılmış olan longitudinal çalışma sonunda astım tanısı ile izlenen 108 çocuğun %85'inin viral enfeksiyonlar nedeni ile hışıltı atağı gösterdiği saptanmıştır.³

Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE), çocuklar için en önemli morbidite ve mortalite nedenidir.⁴⁻⁷ Süt çocukluğu döneminde geçirilen viral ASYE etkenleri arasında, birinci sırayı olguların %50-90'ından sorunlu olan "Respiratory syncytial virus (RSV)" almaktadır. Daha az oranda parainfluenza (PIV) ve adenovirüsler, daha büyük çocuklarda ise rinovirüsler de etkilidir.^{8,9} ASYE tüm hastaneye yatışların %3-18'ini oluştururken, PIV enfeksiyonları %10-30 hastada saptanmıştır.¹⁰

Bu çalışmada, sık tekrarlayan hışıltı yakınması ile başvuran hastalarda viral enfeksiyonların sıklığının araştırılması ve var olan etkenin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Aralık 2004-Nisan 2005 tarihleri arasında hışıltılı solunum atağı ile Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine başvuran 186 hasta prospektif olarak izlenmiştir. İlk başvuruda tüm olguların yakınma, öz ve soy geçmişine ait ayrıntılı anamnez alınmıştır. Prematüre (< 36 hafta), düşük doğum ağırlıklı (< 2500 g), kronik veya konjenital akciğer hastalığı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların klinik değerlendirmesi ve tedavi düzenlenmesi solunum skorlarına göre yapılmıştır. Klinik toplam skorları ≥ 4 olanlara inhale salbutamol tedavisi verilmiştir. İn hale salbutamol tedavisine yanıt alınmayan hastalar ve solunum skoru >8 üzerinde

olanlara sistemik steroid tedavisi uygulanmıştır.¹¹ Çalışmaya alınan 186 olgunun nazofarengeal sürüntü örnekleri alınmıştır.

SOLUNUM VİRÜSLERİNİN SAPTANMASI

Örnekler laboratuvara viral taşıma besiyeri (Eurotubo collection swab, I.A.S.A. 08191, Rubi, İspanya) içinde en kısa sürede ulaştırıldı ve tüm örnekler hem indirekt floresan antikor testi (IFAT), hem de "shell vial" hücre kültürü yöntemi aynı gün içinde uygulanmıştır. Sitospin yapılmış preparatlara havuzlanmış poliklonal antikorlar kullanılarak IFAT uygulanmıştır, hücre kültürü "shell vial" yöntemi ile yapılmıştır. RSV ve adenovirüs izolasyonunda HEp-2 hücre dizisi, influenza virüs A ve B izolasyonunda MDCK hücre dizisi, PIV Tip 1, 2, 3 izolasyonunda Vero hücre dizisi kullanılmıştır. Etkenlerin saptanmasında, her virüse özgü olan fluoresin isotiyosiyanat (FITC) ile işaretlenmiş monoklonal antikorlar kullanılmıştır. Floresan mikroskopisinde, bir veya daha fazla inklüzyon cisimciği içeren örnekler pozitif olarak değerlendirilmiştir. PIV pozitif olan örnekler, tekrar üç Vero hücresi içeren "shell vial"lere ekilmiş ve PIV Tip 1, 2 ve 3'e özgül FITC ile işaretlenmiş monoklonal antikorlar kullanılarak tiplendirme yapılmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler "Statistical Package for Social Sciences (SPSS)" 11.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 105 (%56.4) erkek, 81 (%43.6) kız olmak üzere 186 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 17.6 ± 10.2 ay; ayaktan takip edilenlerin yakınma süresi ortalama 3 ± 1.6 (2-7) gün; hastaneye yatırılanların ise ortalama yakınma süresi 4 ± 3.1 (1-15) gün; ortalama hastanede yatış süresi de 7 ± 3.7 (2-20) gün olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda 186 olgunun 18 (%9.7)'inde prematür doğum öyküsü mevcuttu. Hastalar anne sütü alma süreleri yönünden sorgulandığında 45 (%24.2) olgunun 6 aydan daha az bir süre anne sütü aldığı, 141 (%75.8) olgunun ise 6 aydan fazla anne sütü aldığı öğrenilmiştir.

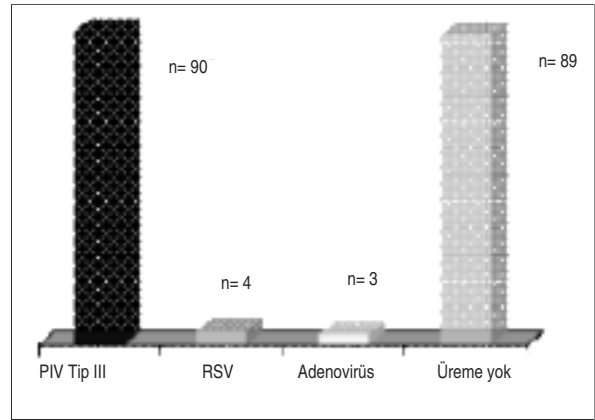
Olguların başvuru anındaki yakınmaları değerlendirildiğinde, tümünde hışıltı saptanırken, %49.5 (n= 92)'inde öksürük, %22 (n= 41)'inde solunum sıkıntısı ve öksürük, %10.2 (n= 19)'sinde hızlı nefes alıp verme, %18.3 (n= 34)'ünde ise tüm yakınmalar mevcuttu (Tablo 1). Hastaneye ilk başvuru anında tüm olgularda öksürük ve hışıltı saptanırken, solunum sıkıntısı %61.3 (n= 114), ateş %61.3 (n= 114), ses kısıklığı %3.2 (n= 6) olguda saptanmıştır (Tablo 1).

Fizik bakı bulgularından %61.3'ünde sibilan ronküs, %23.8'inde ral saptanmıştır. 124 (%66.7) olguda akciğer grafisinde bilateral parakardiyak infiltrasyon saptanırken, 7 (%3.8) olguda ateletazi, 2 (%1) olguda da fissürit saptanmıştır.

Hastaların 89 (%47.9)'unda viral sürüntü örneklerinde herhangi bir patojen saptanmıştır. 97 (%52.1) hastada ise viral etken pozitifliği görülmüştür. %92.7 (n= 90) hastada PIV Tip 3, %4.1 (n= 4) hastada RSV, %3.1 (n= 3) hastada ise adenovirüs izole edilmiştir (Şekil 1).

TABLO 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri.*		
Demografik veriler	n	%
Erkek	105	56.4
Kız	81	43.6
Prematüre doğum öyküsü	18	9.7
Anne sütü alma süresi		
< 6 ay	45	%24.2
≥ 6 ay	141	%75.8
Ortalama tanı yaşı (ay) (±SD)	17.6 ± 10.2	
Ayaktan takip edilen hastaların yakınma süresi (gün)		
Ortalama (±SD)	3 ± 1.6	
Hastaneye yatırılan hastaların yakınma süresi (gün)		
Ortalama (±SD)	4 ± 3.1	
Klinik veriler		
Başvuru anında yakınmalar		
Öksürük	92	49.5
Solunum sıkıntısı + öksürük	41	22
Hızlı nefes alıp verme	19	10.2
Tümü	34	18.3
Başvuru anında klinik		
Öksürük	186	100
Solunum sıkıntısı	114	61.3
Ateş	114	61.3
Ses kısıklığı	6	31.2

*n= 186.



ŞEKİL 1: Hastaların nazofarengeal sürüntü kültür sonuçları.

PIV Tip 3 üremesinin aylara göre dağılımına bakıldığında, 2004 yılı Aralık ayında 39 hastanın 4 (%10.2)'ünde, 2005 yılı Ocak ayında 34 hastanın 23 (%67.6)'ünde, Şubat ayında 55 hastanın 36 (%65.4)'sında, Mart ayında 30 hastanın 24 (%80)'ünde, Nisan ayında ise 20 hastanın 1 (%5)'inde PIV Tip 3 üremesi görüldü.

Hastaların %50'si inhale salbutamole yanıt verirken, %30.2'si ek olarak inhale steroid, %3'ü ise sistemik steroid ihtiyacı göstermiştir.

TARTIŞMA

Enfeksiyon ilişkili hava yolu reaktivitesi veya hışıltı, özellikle bronşiyolit geçiren, 5 yaş altındaki çocuklarda daha sıklıkla ortaya çıkmaktadır.

Bronşiyolitte oluşan hava yolu obstrüksiyonunun nedenlerinden ilk sırada, alveoler ventilasyon ve kapiller perfüzyon uyumsuzluğu nedeni ile ortaya çıkan hipoksi yer almaktadır. Bunun yanı sıra adrenerjik ve kolinerjik sistemlerde oluşan anormallik nedeni ile ortaya çıkan nöropeptidler, viral enfeksiyonlardan sonra gelişen allerjik inflamasyon ve nöronal mekanizmalar nedeni ile oluşan nöroimmün yanıt, bronşiyal hiperreaktivite oluşumunu sağlar.¹²⁻¹⁶ Bunun dışında, viral enfeksiyonların seyrinde bazı hastalarda eozinofiliğin yanı sıra artış gözlenmiştir.¹⁷ Welliver ve ark. tarafından RSV enfeksiyonları seyrinde nazofarengeal sekresyonlarda IgE artışı olduğu gösterilmiştir.¹⁸

Solunum sistemi enfeksiyonlarında RSV bugün RSV-hışiltılı bebek-astım ilişkisi ile gündeme gelen ve pediatrik yaş gruplarında özellikle 0-12 ay ve 1-5 yaş arasında ilk sırada yer alan etkidir. İkinci sırada ise PIV, 6-15 yaş grubunda ise rinovirüsler yineleyen hışiltı ataklarında etken olarak saptanmıştır.¹⁸

PIV'ler, paramiksovirus olarak sınıflandırılan zarflı RNA virüsleridir. 1, 2, 3, 4 (4A ve 4B) olmak üzere dört antijenik tipi vardır. PIV'ler, laringotrakeobronşitin (krup) en sık nedenidir. Aynı zamanda üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni ve/veya bronşiyolit en sık nedenidir. Tüm tiplerde, primer enfeksiyon genellikle 5 yaş civarında olur. Tip 1 ve 2 virüsler, krupa en sık sebep olan etkenlerdir. Tip 3 virüs enfeksiyonları sıklıkla infantlarda görülür ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının önemli bir sebebidir. Küçük bebek ve çocuklarda bronşiyolit ve pnömoni ile ilişkilidir.¹⁹

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 17.6 ± 10.2 ay olarak literatürle uyumlu bulundu. Hasta grubumuzda diğer çalışmalardan farklı olarak tekrarlayan hışiltı yakınması ile başvuran olgularda en yüksek oranda (%47.3) PIV Tip 3, az oranda RSV ve adenovirüs saptanmıştır. Bu sonuçlar çalışmanın yapıldığı dönemde ortaya çıkan PIV Tip 3 epidemisine bağlanmıştır.

Malnütrisyon, vitamin A eksikliği, anne sütü alamama, sigara dumanı, toksik madde maruziyeti ve kalabalık ev ortamında yaşama gibi risk faktörleri PIV enfeksiyon geçirme sıklığını arttıran etkenlerdir.^{9,20,21} Altı aydan küçük bebekler PIV

Tip 3 enfeksiyonuna yatkınlık gösterir, en sık bronşiyolit ve akciğer enfeksiyonu ile başvururlar. Çalışmamızda 186 olgunun 18 (%9.7)'inde prematür doğum öyküsü mevcuttu. Hastalar anne sütü alma süreleri yönünden sorgulandığında 45 (%24.2) olgunun 6 aydan daha az bir süre anne sütü aldığı, 141 (%75.8) olgunun ise 6 aydan fazla anne sütü aldığı öğrenilmiştir. Prematüre doğum öyküsü ve anne sütü alma süresinin laboratuvar sonuçları üzerinde anlamlı bir etki yaratmadığı görülmüştür.

PIV enfeksiyonları farklı iklim şartlarında kendini gösterebilir.²² Bu virüsler sonbahar ve yaz aylarında Kuzey Amerika ve Avrupa'da epidemi yaparlar. Kronik hastalar ve immün yetmezliği olanlarda endemi oluşturabilirler. Tüm dünyada 2004- 2005 kış aylarında kuş gribi salgını yaşanırken, bizim olgularımızda PIV Tip 3 izole edildi. Çalışmanın sonunda özellikle PIV Tip 3'e en sık ocak (%67.6) ve şubat (%65.4) aylarında rastlanmış, ocak ve şubat aylarında başvuran olgularda tekrarlayan hışiltı etkeni olarak da, muhtemelen bu dönemde yaşanan epidemiyeye bağlı olarak PIV Tip 3 gösterilmiştir.

Bronşiyolit ile başvuran çoğu çocukta bakteriyel ve viral enfeksiyonlar tam olarak ayırt edilmemiş olduğundan, tedavi seçiminde ilk olarak genellikle antibiyotik kullanımı tercih edilmektedir. Bakteriyel ve viral izolasyon çalışmalarının yapılması, yaşa göre en sık rastlanan etkenlerin bilinmesi uygun tedavi seçeneklerinin kullanılmasını sağlayacak ve gereksiz antibiyotik kullanımına engel olacaktır.

KAYNAKLAR

- Halıcı E, Tomaç N, Durmaz C, Arslan C, Ertan Ü. [Risk factors for the increased episodes of recurrent wheezing in infancy]. *Turkiye Klinikleri J Allergy-Asthma* 2003;5(2):36-41.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332(3):133-8.
- Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995;310(6989):1225-29.
- Orenstein DM. Bronchiolitis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p 1285-7.
- McIntosh K. Respiratory syncytial virus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.991- 3.
- Sant'Anna CC, D'Elia C. Bronchiolitis. In: Benigui Y, Antuñano FJL, Schmunis G, Yunes J eds. *Respiratory Infections In Children*. 1st ed. Washington; Pan American Health Organization; 1999. p. 247-63.
- Carballal G, Videla CM, Espinosa A, Savy V, Uez O, Sequeria MD, et al. Multicentered study of viral acute lower respiratory infections in children from four cities of Argentina 1993-1994. *J Med Virol* 2001;64(2):167-74.
- Klig JE, Chen L. Lower respiratory infections in children. *Curr Opin Pediatr* 2003;15(1):121-6.

9. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999;282(15):1440-6.
10. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis* 2001;183(1):16-22.
11. Glezen WP. Viral pneumonia. In: Chernick V, Boat TF, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 6th ed. Philadelphia: W.B Saunders, 1998. p.518-25.
12. Sigurs N. Clinical perspectives on the association between respiratory syncytial virus and reactive airway disease. *Respir Res.* 2002; 3(Suppl 1):S8-14.
13. Piedimonte G, Rodriguez MM, King KA, McLean S, Jiang X. Respiratory syncytial virus up-regulates expression of the substance P receptor in rat lungs. *Am J Physiol* 1999;277(4 Pt 1):L831-40.
14. King KA, Hu C, Rodriguez MM, Romaguera R, Jiang X, Piedimonte G. Exaggerated neurogenic inflammation and substance P receptor upregulation in RSV-infected weanling rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24(2): 101-7.
15. Tripp RA, Moore D, Winter J, Anderson LJ. Respiratory syncytial virus infection and G and/or SH protein expression contribute to substance P, which mediates inflammation and enhanced pulmonary disease in BALB/c mice. *J Virol* 2000;74(4):1614-22.
16. Tripp RA, Barskey A, Goss L, Anderson LJ. Substance P receptor expression on lymphocytes is associated with the immune response to respiratory syncytial virus infection. *J Neuroimmunol* 2002;129(1-2):141-53.
17. Kim CK, Kim SW, Park CS, Kim BI, Kang H, Koh YY. Bronchoalveolar lavage cytokine profiles in acute asthma and acute bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(1):64-71.
18. Welliver RC, Wong DT, Sun M, Middleton E Jr, Vaughan RS, Ogra PL. The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N Engl J Med* 1981;305(15):841-6.
19. Payne CB. Bronchiolitis. In: Hilman B. ed. *Pediatric Respiratory Disease. Diagnosis and Treatment*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993:206-18.
20. Kim MR, Lee HR, Lee GM. Epidemiology of acute viral respiratory tract infections in Korean children. *J Infect* 2000;41(2):152-8.
21. Tsai HP, Kuo PH, Liu CC, Wang JR. Respiratory viral infections among pediatric inpatients and outpatients in Taiwan from 1997 to 1999. *J Clin Microbiol* 2001;39(1):111-8.
22. Glezen WP, Frank AL, Taber LH, Kasel JA. Parainfluenza virus type 3: seasonality and risk of infection and reinfection in young children. *J Infect Dis* 1984;150(6):851-7.