



**T.C.**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**

**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SAĞLIKLI ANNELERDE VE ONLARIN TERM YENİDOĞANLARININ  
ANTİ-RSV ANTİKOR DÜZEYLERİNİN DOĞUMDA (GÖBEK  
KORDON KANI) VE DOĞUM SONRASI 6. AYDA ALINAN VENÖZ  
KAN ÖRNEKLERİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mehmet YILDIZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Ayper SOMER**

**İSTANBUL – 2018**



**T.C.**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**

**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SAĞLIKLI ANNELERİN VE ONLARIN TERM YENİDOĞANLARININ  
ANTI-RSV ANTİKOR DÜZEYLERİNİN DOĞUMDA (GÖBEK  
KORDON KANI) VE DOĞUM SONRASI 6. AYDA ALINAN VENÖZ  
KAN ÖRNEKLERİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mehmet YILDIZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Ayper SOMER**

**İSTANBUL – 2018**

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. (TTU-2016-23288)

T.C  
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
ULUSAL TEZ MERKEZİ

TEZ VERİ GİRİŞİ VE YAYIMLAMA İZİN FORMU

Referans No	10176451
Yazar Adı / Soyadı	MEHMET YILDIZ
T.C.Kimlik No	11456610958
Telefon	5558612345
E-Posta	teadryos@gmail.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	SAĞLIKLI ANNELERDE VE ONLARIN TERM YENİDOĞANLARININ ANTI-RSV ANTİKOR DÜZEYLERİNİN DOĞUMDA (GÖBEK KORDON KANI) VE DOĞUM SONRASI 6. AYDA ALINAN VENÖZ KAN ÖRNEKLERİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ
Tezin Tercümesi	THE ANTI-RSV ANTICOR LEVELS IN CORD BLOOD and 6TH MONTH VENOUS BLOOD SAMPLES OF HEALTHY MOTHERS AND THEIR TERM NEWBORNS
Konu	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları = Child Health and Diseases
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü / Hastane	Çocuk Sağlığı Enstitüsü
Anabilim Dalı	
Bilim Dalı	
Tez Türü	Tıpta Uzmanlık
Yılı	2018
Sayfa	87
Tez Danışmanları	PROF. DR. AYPER SOMER
Dizin Terimleri	
Önerilen Dizin Terimleri	
Kısıtlama	36 ay süre ile kısıtlı

Tezimin, Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi Veri Tabanında arşivlenmesine izin veriyorum. Ancak internet üzerinden tam metin açık erişime sunulmasının 10.01.2021 tarihine kadar ertelenmesini talep ediyorum. Bu tarihten sonra tezimin, bilimsel araştırma hizmetine sunulması amacı ile Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi tarafından internet üzerinden tam metin erişime açılmasına izin veriyorum. NOT: Erteleme süresi formun imzalandığı tarihten itibaren en fazla 3 (üç) yıldır.

10.01.2018

İmza:.....

## ÖNSÖZ

*Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve desteklerini her zaman hissettiğim Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL ve her konuda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarıma;*

*Bilgi ve tecrübeleriyle tez çalışmamın planlaması ve yürütülmesindeki yardım ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Ayper SOMER'e;*

*Tez konumun belirlenmesi sürecindeki katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Emin ÜNÜVAR'a;*

*Örneklerin çalışılmasındaki katkılarından dolayı Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı uzmanlarından Sayın Uzman Dr. Sevim MEŞE'ye;*

*Tezimin çalışmalarım süresince her zaman bana destek veren Sayın Uzman Doktor Manolya KARA ACAR'a ve Uzman Doktor Murat SÜTÇÜ'ye;*

*Tez materyallerinin toplanmasındaki katkılarından dolayı Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji Bilim Dalı doktor ve hemşirelerine;*

*Klinik bilgi ve becerilerini esirgemeyen kliniğimizin tüm uzman doktorlarına;*

*Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma;*

*Kliniğimizde beraber emek harcadığımız tüm hemşire, sağlık personeli ve çalışanlarına;*

*Ve her şeyden önce;*

*Tüm hayatım boyunca bana destek olan ve varlıklarıyla hayatıma anlam katan anneme, babama ve abime;*

*Desteğini her zaman hissettiğim Ayça'ya;*

*Sonsuz teşekkürler...*

**Dr. Mehmet YILDIZ**

**İstanbul 2017**

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLO LİSTESİ .....	vi
ŞEKİL LİSTESİ .....	vii
KISALTMA LİSTESİ.....	viii
ÖZET .....	ix
ABSTRACT .....	xi
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Respiratuvar Sinsisyal Virüs'ün Sınıflandırması .....	3
2.3. RSV'nin Yapısı .....	5
2.4. RSV'nin Replikasyonu.....	9
2.5. Patogenez .....	10
2.6. İmmün Yanıt .....	11
2.7. Klinik.....	14
2.8. Tanı.....	18
2.8.1 Klinik Tanı .....	18
2.8.2 Laboratuvar Tanı .....	19
2.9 Epidemiyoloji .....	22
2.10. Tedavi.....	25
2.11. Korunma.....	28
2.11.1 Anne sütü ile beslenme .....	28
2.11.2 Enfeksiyon Kontrol Önlemleri .....	28
2.11.3 Profilaksi .....	29
<b>3.GEREÇ ve YÖNTEMLER.....</b>	<b>34</b>

3.1 Hasta Grubunun Oluşturulması, Hastaların Tanımlanması ve Örneklerin Toplanması.....	34
3.2 Serum Örneklerinde RSV Antikor Düzeylerinin Saptanması.....	35
3.2.1 Kit İçeriği .....	35
3.2.2 Örneklerin Hazırlanması .....	36
3.2.3 Test Prosedürünün hazırlanması .....	37
3.2.4 Kit Reaktiflerinin Hazırlanması .....	37
3.2.5 Serum Örneklerinin Dilüsyonu .....	38
3.2.6 Testin Çalışılması.....	38
3.3 İstatistiksel Analiz .....	40
3.4 Etik Kurul Onayı .....	40
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>41</b>
<b>5. TARTIşMA .....</b>	<b>49</b>
<b>6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER .....</b>	<b>56</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>58</b>
<b>8. ÖZGEÇMİş .....</b>	<b>71</b>

## TABLO LİSTESİ

TABLO 1. PARAMYXOVİRİDAE AİLE ÜYELERİNİN ŞEMATİK SINIFLANDIRMASI. ....	4
TABLO 2: TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ PALİVİZUMAB PROFİLAKSİ ÖNERİLERİ .....	32
TABLO 3: STANDART EĞRİ PARAMETRELERİ.....	39
TABLO 4: SONUÇLARIN YORUMLANMASI .....	40
TABLO 5: OLGULARIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	43
TABLO 6: ANNE VE BEBEKLERİN ANTI-RSV İGG ANTİKOR DÜZEY ORTANCALARI .....	44
TABLO 7: ANNE YAŞI, GRAVİDA, CİNSİYET, DOĞUM ŞEKLİ, DOĞUM AĞIRLIĞININ BEBEKLERİN DOĞUM ANINDAKİ ANTI RSV İGG DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	45
TABLO 8: ANNE YAŞI, GRAVİTA, CİNSİYET, DOĞUM ŞEKLİ, DOĞUM AĞIRLIĞININ BEBEKLERİN DOĞUM ANINDAKİ ANTI RSV İGG DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	48

## ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1. RSV GENOMUNUN ŞEMATİK GÖRÜNTÜSÜ .....	4
ŞEKİL 2. RSV’NİN YAPISI. ....	5
ŞEKİL 3: RSV’NİN KODLADIĞI PROTEİNLER VE BU PROTEİNLERİN GÖREVLERİ .....	8
ŞEKİL 4: RSV’NİN REPLİKASYONU . ....	9
ŞEKİL 5: RSV İLE ENFEKTE EPİTELİAL HÜCRELER.....	11
ŞEKİL 6: RSV ENFEKSİYONU ESNASINDA ÇEŞİTLİ KLİNİK TABLOLARIN YAŞA GÖRE DAĞILIM ORANLARI.....	15
ŞEKİL 7: RSV ENFEKSİYONU GEÇİREN ÇOCUKLARDAKİ KLİNİK BULGULARIN HASTANE YATIŞ GEREKTİREN ÇOCUKLARDAKİ VE AYAKTAN İZLENEN ÇOCUKLARDAKİ ORANLARI. ....	16
ŞEKİL 8: ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞMASININ ŞEMATİK OLARAK GÖSTERİLMESİ. ....	41
ŞEKİL 9: OLGULARIN CİNSİYET DAĞILIMI. ....	42
ŞEKİL 10. ÇALIŞMA GRUBUNDAKİ ANNELERİN ANTI-RSV IGG ANTİKOR DÜZEYLERİ İLE BEBEKLERİN 0. VE 6. AY ANTI RSV IGG ANTİKOR SEVİYELERİ. ....	45
ŞEKİL 11. BEBEKLERİN DOĞUM ANTİKOR DÜZEYLERİ İLE 6. AY ANTİKOR DÜZEYLERİNİN KORELASYON GRAFİĞİ.....	46
ŞEKİL 12. BEBEKLERİN DOĞUM ANTİKOR DÜZEYLERİ İLE ANNELERİN ANTİKOR DÜZEYLERİNİN KORELASYON GRAFİĞİ.....	47



# KISALTMA LİSTESİ

<b>AAP</b>	American Academy of Pediatrics
<b>AGA</b>	Appropriate for Gestational Age
<b>ASYE</b>	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
<b>BPD</b>	Bronko Pulmoner Displazi
<b>C/S</b>	Sezaryen
<b>CCA</b>	Chimpanzee Coryza Agent
<b>DFA</b>	Direk Fluoro Assay
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>Ig</b>	İmmünglobülin
<b>II</b>	İnterlökin
<b>IVIG</b>	İntravenöz İmmünglobülin
<b>LGA</b>	Large for Gestational Age
<b>MHC</b>	Major Histocompatibility Complex
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>NSD</b>	Normal Spontan Doğum
<b>PCR</b>	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>RSV</b>	Respiratuvar Sinsisyal Virüs
<b>rt-PCR</b>	Revers Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>SGA</b>	Small for Gestational Age
<b>TLR</b>	Toll like reseptör
<b>TND</b>	Türk Neonatoloji Derneği
<b>TNF</b>	Tümör Nekroz Faktör

# SAĞLIKLI ANNELERDE VE ONLARIN TERM YENİDOĞANLARINDA GÖBEK KORDON KANI VE YAŞAMLARININ 6. AYINDA ALINAN VENÖZ KAN ÖRNEKLERİNDE ANTI-RSVANTİKOR DÜZEYLERİ

## ÖZET

**Amaç:** RSV, çocukluk çağında respiratuvar enfeksiyonların en önemli etkenlerindedir. Çocuklarda mortalite ve morbiditesi yüksek alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Küratif tedavisi olmaması nedeniyle hastalıktan korunmak, toplum sağlığı açısından önem arz etmektedir. RSV'ye karşı gelişen antikor dinamiğinin anlaşılması, hastalıktan korunma stratejileri açısından önemli bilgiler sunacaktır. Bu çalışmada anne-bebek çiftlerinde anti-RSV antikor düzeyleri ve bu antikor seviyelerine etki edebilecek faktörler araştırılmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** Bu çalışmada, Ocak 2016-Nisan 2016 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı servisinde term doğum yapan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 127 anne bebek çifti ve 6 ay sonra çalışmaya devam eden 84 anne- bebek çifti dahil edildi. Anne-bebek çiftlerinde anti-RSV antikor düzeyleri çalışıldı ve antikor seviyelerine etki edebileceği düşünülen faktörler sorgulandı.

**Bulgular:** Bebeklerin %52.2'si kız, %48.8'i erkek idi. Olguların %56.7'si erken term, %37'si tam term (full term), %6.3'ü geç term idi. Olguların %6.3'ü SGA, %73.2 AGA ve %20.5'i LGA idi. Anti-RSV IgG antikorları, çalışma grubundaki annelerin %61.5'inde pozitif, %3.1'inde borderline, %35.4'ünde negatif saptandı. Doğumda anti-RSV IgG antikorları bebeklerin %46.5'inde pozitif, %7.8'inde borderline, %45.7'ünde negatif bulundu. Altıncı ay kontrolünde anti-RSV IgG antikorları bebeklerin tamamında negatif saptandı. Çalışma grubundaki annelerin anti-RSV IgG antikor düzeyleri ortancası 12.08 (1.21-119.27) olarak saptandı. Bebeklerin doğumdaki anti-RSV IgG antikor düzey ortancaları 13.78 (3.99-108.6) idi. Bebeklerin 6. ayda anti-RSV IgG antikor düzey ortancaları 3.41 (2.56- 4.46) saptandı. Bebeklerin doğumda ve 6. aydaki anti-RSV IgG antikor seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı, zayıf korelasyon saptandı (p: 0.0001; r: 0.371). Doğumda anne anti-RSV IgG antikor düzeyleri ile bebek anti-RSV IgG antikor düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı, kuvvetli korelasyon saptandı (p: 0.0001; r: 0.706). Bebek doğum anti-RSV IgG antikor seviyesi, her çocuğun kendi annesinin anti-RSV antikor titresine oranlanarak, kord/ maternal

antikor seviyesi oranı hesaplandı. Kord / maternal antikor oranı 1.35 (%95 güven aralığı; 1.22-1.47) saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda, anne-bebek çiftlerinde anti-RSV antikor dinamiğini araştırdık. RSV'nin çocukluk çağında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olması ve küratif bir tedavisinin olmaması nedeniyle hastalıktan korunmanın sağlanması toplum sağlığı açısından büyük bir önem teşkil etmektedir. Bu nedenle son yıllarda RSV'ye karşı aşı geliştirme çalışmaları hız kazanmıştır. Aşı çalışmalar devam ederken, virüse karşı gelişen antikor dinamiklerinin aydınlatılması önem kazanmaktadır. Anne antikor düzeyleri ile bebek doğum antikor düzeyleri arasında saptadığımız anlamlı pozitif korelasyon, maternal aşılama stratejilerinin mantıklı bir strateji olabileceğini düşündürmektedir. Maternal kaynaklı antikorların bebeklerimizin tamamında 6. ayda negatifleştiğini saptadık. Hasta grubunun genişletilerek yapılacak, maternal antikor dinamiklerinin aydınlatmaya yönelik çalışmalar, olası aşının takviminin belirmesinde başvurulacak önemli bilgiler sunacağı açıktır. Bu nedenle daha geniş hasta gruplarında, 6 aydan küçük bebeklerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Alt solunum yolu enfeksiyonu, Respiratuvar sinsisyal virüs, Anti-RSV antikor.

## THE ANTI-RSV ANTICOR LEVELS IN CORD BLOOD and 6TH MONTH VENOUS BLOOD SAMPLES OF HEALTHY MOTHERS AND THEIR TERM NEWBORNS

### ABSTRACT

**Objective:** RSV is one of the most important agents of respiratory infections in childhood. It causes lower respiratory tract infections with high mortality and morbidity in children. Being protected from the disease presents importance in terms of public health as there is no curative treatment. Understanding the antibody dynamics against RSV is going to offer major data in terms of prevention strategies. In this study, anti-RSV antibody levels in mother-infant pairs and factors that may affect these antibody levels were investigated.

**Patients and Methods:** 127 mother-infant pairs that had timely delivery between January 2016 – April 2016 in Istanbul Medical Faculty Gynecological Diseases and Obstetrics Department and 84 mother-infant pairs that continued the study after 6 months who accepted to participate the study were enrolled. Anti-RSV antibody levels were evaluated in mother-infant pairs and the factors that may affect these levels were interrogated.

**Results:** 52.2% of the infants were female, 48.8% of them were male. 56.7% of the cases were early term, 37% of them were full terms and 6.3% were post term. 6.3% of the cases were SGA, 73.2% of them were AGA and 20.5% were LGA. Anti-RSV IgG antibodies were positive in 61.5% of the mothers in study group, 35.4% were negative and 3,1% were borderline. Anti-RSV IgG antibodies were positive 46.5% of the infants at birth, 45.7% were negative and 7.8% were borderline. At the sixth month control, anti-RSV antibodies were negative in all infants. Mean level of anti-RSV antibodies of the mothers in the study group was stated as 12.08 (1.21-119.27). Mean level of anti-RSV antibodies of the infants was 13.78 (3.99-108.6) at birth and it was 3.41 (2.56-4.46) in the sixth month. Between the anti-RSV antibody levels at birth and in the sixth month, statistically significant weak correlation was determined in the infants (p: 0.0001; r: 0.371). Between anti-RSV antibody levels in mothers and infants at birth, statistically significant strong correlation was determined (p: 0.0001; r: 0.706). Cord / maternal antibody level ratio was calculated by using infants' birth anti-RSV antibody levels and each child's own mother's antibody titration. Cord / maternal antibody ratio was stated as 1.35 (95% confidence interval; 1.22-1.47).

**Conclusion:** In this study, we investigated mother-infant anti-RSV antibody dynamics. The fact that RSV is a major cause of mortality and morbidity and there is no curative treatment

for it; providing prevention matters a lot in terms of public health. For his reason, vaccine development studies against RSV have accelerated in recent years. As vaccine studies are going on, enlightening of antibody dynamics against the virus becomes important. The significant positive correlation that we determined between mothers' and infants' antibody levels at birth, suggests that maternal vaccination strategies are logical. We found that maternally-delivered antibodies were completely negative in all of our infants in the sixth month. It is clear that to elucidate the dynamics of maternal antibodies, which will be performed by expanding the patient group, will provide important information to be applied when determining the possible time of vaccination. Therefore, studies to be done in larger patient groups with infants younger than 6 months are needed.

**Keywords:** Lower respiratory tract infection, Respiratory syncytial virus, Anti-RSV antibody.

# 1. GİRİŞ

Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada okul öncesi yaş grubundaki çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. 2013 yılında yapılan bir meta analizde 5 yaş altı çocuklarda pnömoni insidansı çocuk başına yılda 0.22 atak olarak saptanmıştır (1). Bu insidans oranına göre tüm dünyada yılda 150 milyon yeni pnömoni vakası saptanmaktadır ve bu vakaların %8.7'sinin yani yaklaşık 13.1 milyon çocuğun hastane yatışı gerekmektedir (2). Dünya Sağlık Örgütü 2015 yılı verilerine göre beş yaş altı çocuk ölümlerinin %16'sı alt solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle olmaktadır (3). Sağlık Bakanlığı'nın 1998 yılı verilerine göre küçük bebek ölümlerinin %48'inden, 1-4 yaş grubu çocuk ölümlerinin %42.1'inden pnömoni sorumludur (4), (5). Bu veriler ışığında ASYE'nin özellikle 5 yaş altı çocuk grubunda yüksek mortalite ve morbidite oranları nedeniyle önemli bir halk sorunu olduğu göze çarpmaktadır.

Çocuklarda ASYE çeşitli bakteri ve virüsler ile olabilmektedir. Özellikle 2 yaş altı çocuklarda ASYE'nin en sık viral nedenleri respiratuvar sinsisyal virüs (RSV), influenza virüs, parainfluenza virüs ve adenovirüslerdir (6). RSV çocukluk çağı ASYE'lerinde en sık rastlanan viral ajandır (7). Brezilya'da yapılan bir çalışmada ASYE tanısı alan beş yaş altı çocukların %37'sinde RSV pozitifliği saptanmıştır (8). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla hastaneye yatırılan hastaların %37.6'sında RSV pozitifliği saptanmıştır (9).

Respiratuvar sinsisyal virüs enfekte ettiği hücrelerin sitoplazmasında çoğalan ve hücre zarının apikal kısmında çıkıntı oluşturarak matüre olan tek iplikli, zarflı bir RNA virüsüdür. RSV virüsü parainfluenza virüs ve kızamık virüsleri ile birlikte Paramyxoviridae ailesinin bir üyesidir. Respiratuvar sinsisyal virüsün iki antijenik alt grubu mevcuttur. Farklılıkları; mevcut olan 2 yüzey proteininin biri olan ve tutunmayı sağlayan G glikoproteininin varyasyonuna dayanır. Respiratuvar sinsisyal virüs çeşitli in vitro tek katlı hücre kültürlerinde replike olabilir ve bu kültürlerde virüsün ismini aldığı karakteristik sinsisyal sitopatoloji oluşturur (10). Tüm sütçocukları ve küçük çocuklar için RSV enfeksiyonları risk teşkil etmektedir. Özellikle kronik akciğer veya kalp hastalığı olan, 35 hafta öncesi doğan, immün yetersizliği olan, sigara dumanına maruz kalan çocuklarda RSV enfeksiyonlarının sıklığı ile morbidite ve mortalitesinin arttığı bilinmektedir (11).

Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonlarından korunmada özellikle kronik akciğer ve kalp hastalığı olan bebekler, çok küçük preterm, ciddi immün yetersizlik hastaları gibi yüksek risk gruplarında intramüsküler uygulanan humanize fare monoklonal antikoru palivizumab profilaksisi önerilmektedir (12). Cochrane 2013 meta-analizinde 2831 çocuğun incelendiği 3 randomize çalışma değerlendirilmiş, palivizumab'ın RSV'ye bağlı hastane yatışlarını 101/1000'den 50/1000'e ve yoğun bakım yatışlarını 34/1000'den 17/1000'e azalttığı gösterilmiştir (13).

Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonlarına karşı aktif bağışıklık sağlanmasına yönelik aşı çalışmaları devam etmekte olup henüz onay almış bir aşı geliştirilememiştir. Aşı çalışmalarının hız kazandığı günümüz şartlarında RSV immünesini anlamak daha da önem kazanmıştır. Çalışmalar anne bağışıklanması ve anneden çocuğa geçen koruyucu antikorlar vasıtasıyla bebeklerde pasif bağışıklama üzerine yoğunlaşmaktadır. Bebeklerin yaşamlarının ilk yılında maternal koruyucu antikor düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır.

Çalışmamızda bebeklerin doğumda ve yaşamlarının 6. ayında maternal kaynaklı anti-RSV antikor düzeylerinin saptanması, doğumda maternal antikor düzeyleri ile bebeklerindeki antikor düzeylerinin karşılaştırılması, antikor düzeyleri ile bebeklerin yaşamlarının ilk 6 ayındaki hırıltılı atak ve RSV enfeksiyonu geçirme oranlarının saptanması amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Respiratuvar sinsisyal virüs ilk kez 1956 yılında Morris ve ark.'ları (14) tarafından öksürük, hapşırık, burun akıntısı gibi semptomları olan şempanzelerden alınan örneklerde üretilerek 'şempanze nezle ajanı' (CCA; Chimpanzee Coryza Agent) olarak adlandırılmıştır.

Chanock ve ark.'ları (15) 1957 yılında laringotrakeobronşiyoliti olan sütçocuklarından izole ettikleri ve şempanze nezle ajanından (CCA) ayırlamayan bir virüs tanımlayarak, bu virüsü krup ile ilişkilendirmişlerdir.

İlerleyen yıllarda çocuklarda bronşiyolit ve pnömoni salgınlarda etkenin izole edilmesi ile birlikte etkenin bir insan patojeni olduğu netlik kazanmıştır (14). Etkene, hücre kültürlerindeki sinsisyal yapı oluşturması nedeniyle "Solunumsal Sinsisyal Virus" (Respiratory Syncytial Virus; RSV) adı verilmiştir (16).

Waris'in 1991 yılında RSV'nin çocuklarda dünya çapında Ekim ayından Mart ayına kadar mevsimsel özellik gösteren ASYE'ye sebep olan majör patojen olduğunu Paramyxoviridae familyasına ait Pneumovirus genusunun bir üyesi olduğunu belirtmiştir (17).

Respiratuvar sinsisyal virüs ilk tanımlandığı günden itibaren bilim dünyasının popüler konularından biri olmuştur. Halen RSV enfeksiyonları hakkında çok sayıda çalışma yapılmaktadır. United States National Library of Medicine National Institutes of Health online veri tabanında (PUBMED) tarama yapıldığında 2016 yılında RSV ile ilgili 537 uluslararası çalışma yayımlandığı görülmektedir. Son yıllardaki çalışmalar RSV immünolojisi ve aşı geliştirme çalışmaları üzerinde yoğunlaşmaktadır.

### 2.2. Respiratuvar Sinsisyal Virüsün Sınıflandırması

RSV, Paramyxoviridae ailesine ait, segmentsiz, negatif zincirli bir RNA virüsüdür. *Paramyxoviridae* ailesi *pneumovirinae* ve *paramyxovirinae* olmak üzere iki alt aileye ayrılmaktadır. *Paramyxovirinae* alt ailesinde insanlarda patojen olan; kızamık virüsünün bulunduğu morbilli virüs, kabakulak virüsünün bulunduğu rubula virüs, parainfluenza virüs 1



ve 3'ü içeren sendai virüsün bulunduğu respirovirus olmak üzere üç cins bulunmaktadır. *Pneumovirinae* alt ailesinde ise insanlarda patojen olan RSV'yi içeren pnömovirüs cinsi ve insan metapnömovirüsü içeren metapnömovirüs cinsi bulunmaktadır (14) (Tablo 1).

**Tablo 1. Paramyxoviridae aile üyelerinin şematik sınıflandırması (18).**

<i>PARAMYXOVİRİDAE</i>					
<i>PARAMYXOVİRİNAE</i>				<i>PNEUMOVİRİNAE</i>	
Avulavirüs	Morbilivirüs	Rubulovirüs	Respirovirüs	Pnömovirüs	Metapnömovirüs
Avian Paramiksovirus tip 1,2,3,4,5,6,7,8,9 Newcastle Hastalığı virüsü	Kızamık virüsü Kabakulak virüsü	İnsan Parainfluenza virüsü tip 2, 4a ve 4b	İnsan Parainfluenza virüs tip 1,3 Sığır parainfluenza virüs tip 3	Respiratuvar sinsisyal virüs A ve B	İnsan Metapnömovirüs A ve B

Paramyxoviridae virüs ailesinin alt gruplara ayrılmasında virüslerin genomik farklılıkları esas alınmıştır. Paramyxovirinae ve pneumovirinae alt ailelerinin genomik yapılarında ve yüzey glikoproteinlerinde büyük farklılıklar mevcuttur.

Respiratuvar sinsisyal virüs genomu 15.2 kB uzunluğundadır ve 10 gen, 11 adet yapısal protein kodlamaktadır. RSV genomu sırasıyla 3'- NS1-NS2- N-P-M-SH-F-G-M2-L-5' olmak üzere 10 gen içermektedir (19). (Şekil 1).

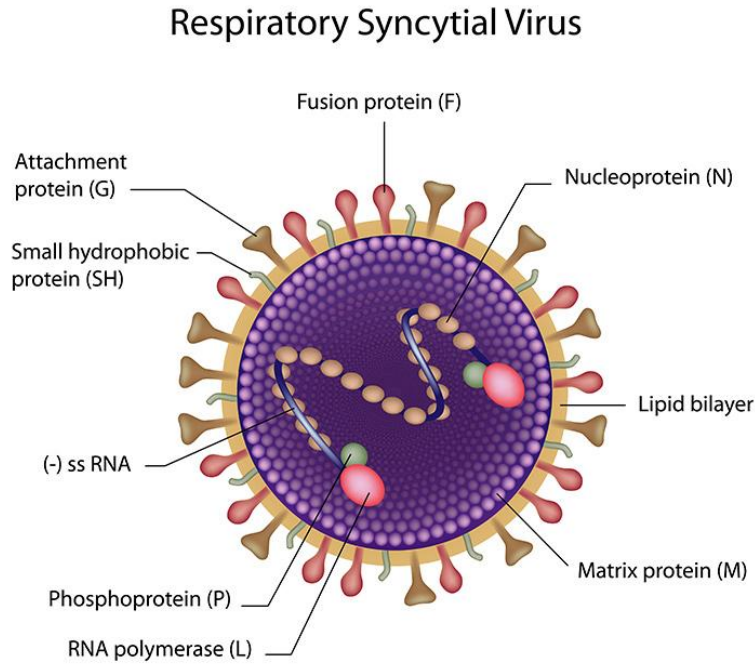


**Şekil 1. RSV genomunun şematik görüntüsü (19).**

Respiratuvar sinsisyal virüs genomunda sırasıyla N bölgesi nükleokapsid, P bölgesi yapısal fosfoprotein, M bölgesi matriks proteinini, SH bölgesi küçük hidrofobik proteini, G bölgesi yüzey bağlanma glikoproteinini, F bölgesi yüzey füzyon glikoproteinini, M2 bölgesi 2. matriks proteinini, L bölgesi RNA bağımlı RNA polimerazı kodlar. SH1 ve SH2 bölgeleri yapısal protein kodlamamaktadır. RSV suşları, P, F ve G proteinlerini kodlayan genler arasındaki sekans farklılıklarına göre RSV A ve RSV B olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır (14).

### 2.3. RSV'nin Yapısı

RSV 150-300 nm çapında, çift katlı bir lipid zarfa sahip olan, segmentsiz, tek zincirli ve negatif polariteli bir RNA virüsüdür. Respiratuvar sinsisyal virüs genomunun kodladığı yaklaşık 10 adet iyi tanımlanmış protein vardır. Bu proteinlerin üçü transmembran yüzey glikoproteinleri (G, F ve SH proteinleri), üçü nükleokapsid ile ilişkili proteinler (N, P ve L proteinleri), ikisi nonglikolize matriks proteini (M1 ve M2 proteinleri) ve ikisi yapısal olmayan proteinlerdir (NS1 ve NS2 proteinleri). G, F ve SH proteinleri partikülün yüzeyinde eksprese olurlar ve virüsün başlıca antijenik yapılarını oluştururlar (14) (19) (20). (Şekil 2)



Şekil 2. RSV'nin yapısı.

F proteini konak hücre sitoplazmasında mRNA tarafından oluşturur. Oluşturulan inaktif öncül proteinin Golgi cisimciğinde tripsin benzeri bir hücrel proteaz tarafından ayrıştırılması neticesinde protein aktive olur. F proteini konak hücreye penetrasyona ve hücreden hücreye yayılımının olabilmesine olanak sağlar. F proteini konak hücre yüzeyindeki TLR4, ICAM1 ve nükleolin gibi yüzeyel proteinlerle etkileşime geçer. Özellikle nükleolin proteinin F proteini etkileşmesinin RSV füzyonunda önemli rolü olduğu düşünülmektedir. F proteini aracılığıyla yeterli füzyon sağlanabilmesi için G ve SH proteinlerinin de ortamda bulunması gerekmektedir. F proteini ayrıca hücreden hücreye geçişi ve çok çekirdekli dev hücrelerin yani sinsisyal yapının oluşumundan da sorumludur (19) (21).

G proteini sinyal peptiti ve membran habercisi gibi işlev gören transmembran bir reseptördür ve konak hücreye bağlanmadan sorumludur (22) (23) (24). G proteini öncül bir polipeptitten post-translasyonel modifikasyon ile oluşturulur (25). Bu glikolize protein heparin ve anneksin 2 ile şeker bağlantıları vasıtasıyla ilişkiye girebilmektedir (26) (27). Muhtemelen G proteininin bu etkileşimleri F proteini ve nükleolin arasında uygun etkileşim oluşmasına yardımcı olmaktadır (19). Bununla birlikte G proteininin sekrete edilen bir formu da vardır. Bu G proteini formu, konak hücre tarafından virüse karşı geliştirilen Ig G türü antikorları bağlamakta ve virüsü opsonizasyon ve nötralizasyondan korumaktadır (28). G proteininin membran habercisi bölümünün hücre dışı kısmında 4 sistein rezidüsü bulunmaktadır. Bu sistein rezidüleri CXC3 kemokin reseptör eksprese eden hücrelere bağlanmayı sağlayan CXC3 kemokin reseptör motifi içermektedir (29). Bu etkileşim sayesinde virüse karşı gelişecek immünitelerde önemli rolü olan CD8 + T hücre cevabı modifiye edilebilmektedir. Ayrıca G proteini TNF reseptörlerine yapı olarak benzediği için TNF ailesinde olan sitokinlerin vasıtasıyla gerçekleştirilen immün yanıtın uygunsuz etkinlikte olmasına neden olmaktadır (30). Tüm bu veriler ışığında, G proteini RSV'nin enfektivitesine katkıda bulunmasından çok konak hücrenin oluşturduğu immün yanıtın düzenlenmesinde görevlidir (19).

G ve F proteinleri, nötralizan antikorların oluşumunu uyararak RSV'ye karşı immün cevaba sebep olurlar. F proteinine karşı yanıt, humoral ve hücrel yanıt şeklinde iken, G proteini nötralizan antikorlar tarafından tanınmasına rağmen hücrel immün yanıtı yeterince uyaramamaktadır (14) (31).

SH (küçük hidrofobik) proteini, virionun membran yüzeyinde bulunur ve RSV serotiplerinde boyut farkı gösteren iki formu vardır. Respiratuvar sinsisyal virüs A serotipinde

64 aminoasitli, RSV B serotipinde ise 65 aminoasitli formu bulunmaktadır (32). SH proteini, hücre membranlarına iyon kanalları açabilme yeteneğine sahip olan küçük/hidrofobik proteinler ailesinin bir bireyi olarak tanımlanmıştır (33). SH protein hücre membranının permabilitesinin değiştirerek küçük molekül ağırlıklı bileşiklerin hücreye girişine olanak sağlar. Buna ek olarak SH protein, pro-IL1B bölünmesini ve salınması sağlayan NOD-benzeri reseptör ailesi, pyrin domain içeren reseptör 3 (NLRP)'e karşı inflamazom oluşumu ile ilişkili görünmektedir (34). SH virüsün, konak hücreye girişte görevi olmadığı, SH proteini mutant olan virüslerin konak hücreleri enfekte edebilmeleri, hücre içerisinde çoğalabilmeleri ve sinsisyal yapıyı oluşturabilmeleri nedeniyle anlaşılmıştır. Benzer çalışmalarda SH proteinin virülansla ilişkili olduğu gösterilmiştir (32). SH proteininin iyi tanımlanmış bir diğer görevi ise bir anti-apoptoz geni olan IEX-IL ekspresyonunu artırarak anti-apoptotik görev yapmasıdır (35).

Respiratuvar sinsisyal virüsün 4 adet nükleokapsid proteini vardır: N, P, L, M2-ORF1. Nükleokapsid proteinleri genel olarak viral genom yapısı ile yakı ilişkide bulunurlar ve replikasyonda rol oynarlar (24).

N (nükleoprotein) proteini, viral genom ile yakın ilişkide bulunur ve transkripsiyon ve replikasyonda merkezi rol oynayarak transkripsiyonu başlatır. Ayrıca RNA'yı nükleazların etkisinden korur (36).

P (fosfoprotein) proteini, viral RNA-bağımlı RNA polimeraz kompleksinin temel komponenti olup, transkripsiyon ve replikasyon faktörü olmasının yanında eriyik formdaki L proteini için şaperon görevi de görür. N ve L proteinlerine bağlanır ve RNA sentezini artırıcı etkisi vardır (14).

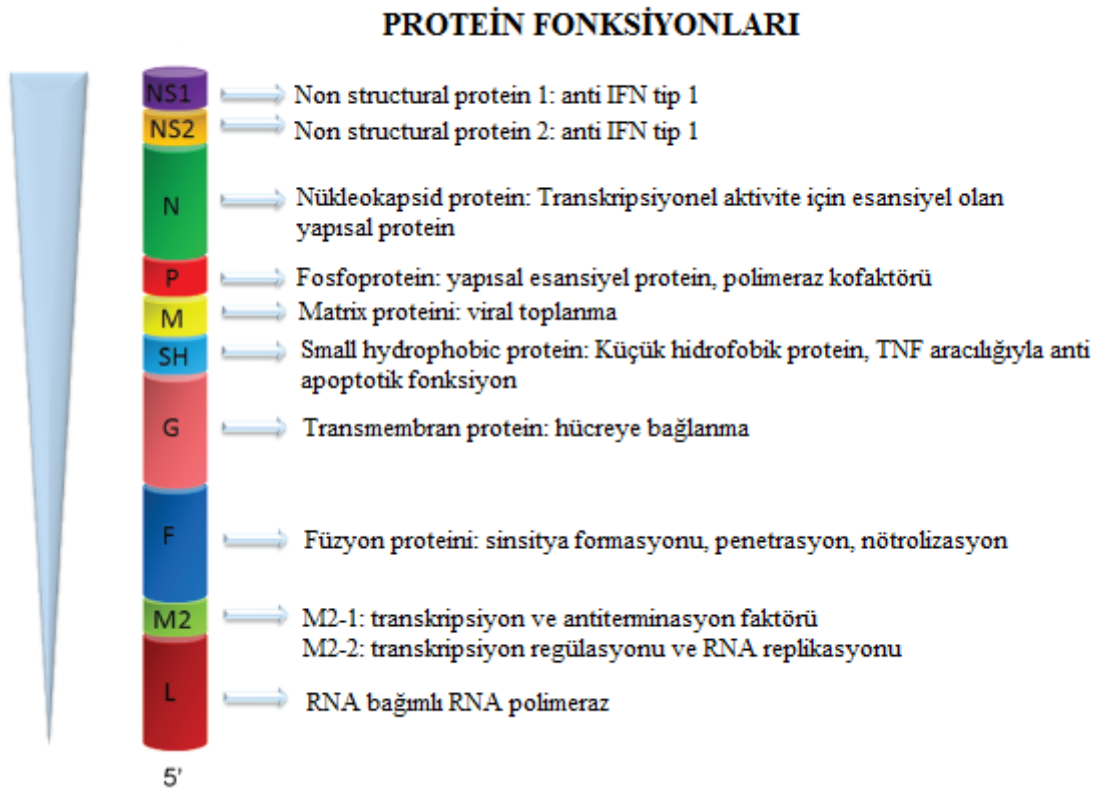
L (geniş viral polimeraz) proteini, çok büyüktür (250kD) ve yapısal proteinler arasında en az yoğunlukta bulunan proteindir. Nükleokapsiddeki lokalizasyonu sebebi ile viral RNA-bağımlı RNA polimeraz olduğu düşünülmektedir (37).

M proteini RSV replikasyonu için hayati öneme sahiptir (38). Enfeksiyonun erken fazlarında M proteini nükleusa yerleşir ve konak hücre genlerinin transkripsiyonunu engeller (39). M proteininin bir başka görevi ise hücreyi bölünmenin G1 fazında durdurmasıdır. Aynı zamanda bronş epitel hücrelerini G1 ve G2/M fazlarında durdurur. Bu p53 bağımlı özellikleri ile RSV replikasyonunu artırır (40). Ayrıca M proteini viral flamenlerin matürasyonu ile yakın ilişkilidir. Çeşitli deneysel çalışmalarda M proteini barındırmayan RSV suşlarının çok

daha az enfektif oldukları gösterilmiştir. M proteini yapısal proteinlerin hücre içi trafiğinden de sorumludur (41).

M2 ORF-1 (Matrix2 Open Reading Frame-1) proteini, M2 geninde kodlanmasına rağmen bir matriks proteini olmayıp F ve N proteinleri ile birlikte bulunur. M2 ORF-1 proteini, viral replikasyonda tam uzunluktaki mRNA'nın etkin sentezi (transkripsiyon elongasyon faktör) için esansiyel bir komponenttir. Ayrıca transkripsiyonun kontrolünde negatif düzenleyici faktör olduğu düşünülmektedir (23).

RSV genomu yapısal proteinlerin haricinde iki tane de yapısal olmayan protein kodlar: NS1 ve NS2. Bu proteinlerin görevleri halen tam olarak aydınlatılamamıştır. NS1 ve NS2 proteinlerinin konak hücre IFN 1 cevabına karşı görev yaptığı düşünülmektedir. Bu etkileri sayelerinde dentritik hücre matürasyonunu ve T hücre cevabını baskılamaktadırlar (42). NS1 ve NS2 proteinlerinin delesyona uğratıldığı rekombinan RSV izolatları ile yapılan çalışmalar, bu proteinlerin replikasyon için zaruri olmasalar da replikasyona yardımcı rollerinin olduğunu göstermiştir (43).

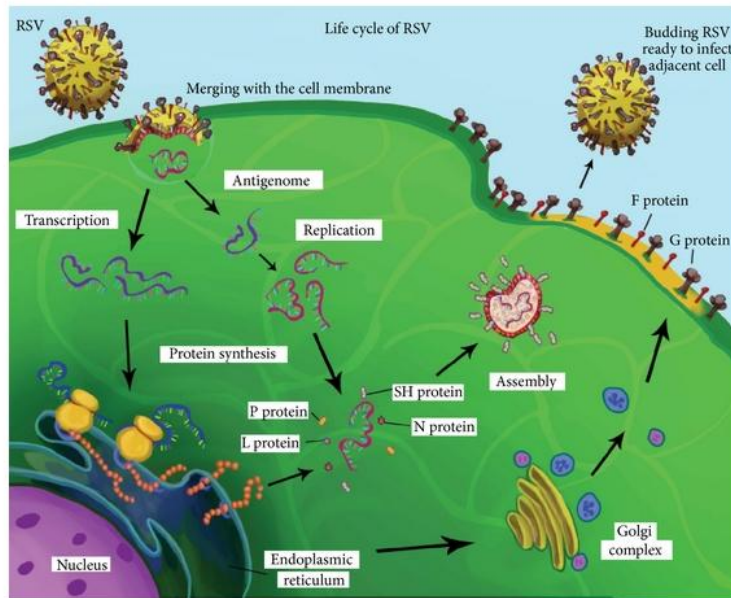


Şekil 3. RSV'nin kodladığı proteinler ve bu proteinlerin görevleri (44).

## 2.4. RSV'nin Replikasyonu

RSV enfeksiyonunun ilk basamağı, virüsün bronşiyol epiteline G proteini aracılığıyla bağlanması ile başlar. G proteini konak hücre membranındaki heparan sülfat ve kondroidin sülfat B glukozaminoglikanları ile etkileşmektedir (45). G proteini aracılı tutunma sonrası F proteini nükleolin ile iletişime geçer (46). Respiratuvar sinsisyal virüsün konak hücreye girişi özellikle membrandaki kolesterolden zengin mikroskobik bölgelerden olur (47). Respiratuvar sinsisyal virüsün konak hücre membranı ile reseptör düzeyindeki etkileşimleri sonucunda viral nükleokapsidin konak hücre sitoplazmasına salınması tetiklenir (48). Sitoplazmada nükleokapsid RNP kompleksi ve M proteininden ayrılır. Bu ayrışmayı P proteininin fosforilasyonu tetikler. Transkripsiyon L, P ve N proteinlerinin ortak fonksiyonu aracılığı ile ilerler. Sitolozde serbest kalan RNA'dan RNA bağımlı RNA polimeraz aracılığı ile mRNA sentezlenir. Translasyon için mRNA kalıp görevi görür ve viral proteinler sentezlenir (21).

Genetik materyalin sentezlenmesi, (-) RNA'dan tamamlayıcı (+) RNA sentezlenmesi ve daha sonra tamamlayıcı (+) RNA'dan tekrar (-) RNA sentezlenmesi olmak üzere iki aşamada gerçekleşir. (-) RNA'nın mRNA'ya transkripsiyonunda görevli RNA bağımlı RNA polimeraz fonksiyonu P, L ve NP proteinlerinin görevi vardır. Sentezlenen mRNA'lar konak hücre ribozomlarına giderek viral proteinlerin sentezini sağlarlar. Yeni oluşan (-) RNA dizileri viral proteinler ile çevrilerek konak hücrenin sitoplazma membranından zarfını kazanıp tomurcuklanarak hücreden ayrılırlar (14) (49) (Şekil 4).



Şekil 4. RSV'nin replikasyonu (50).

## 2.5. Patogenez

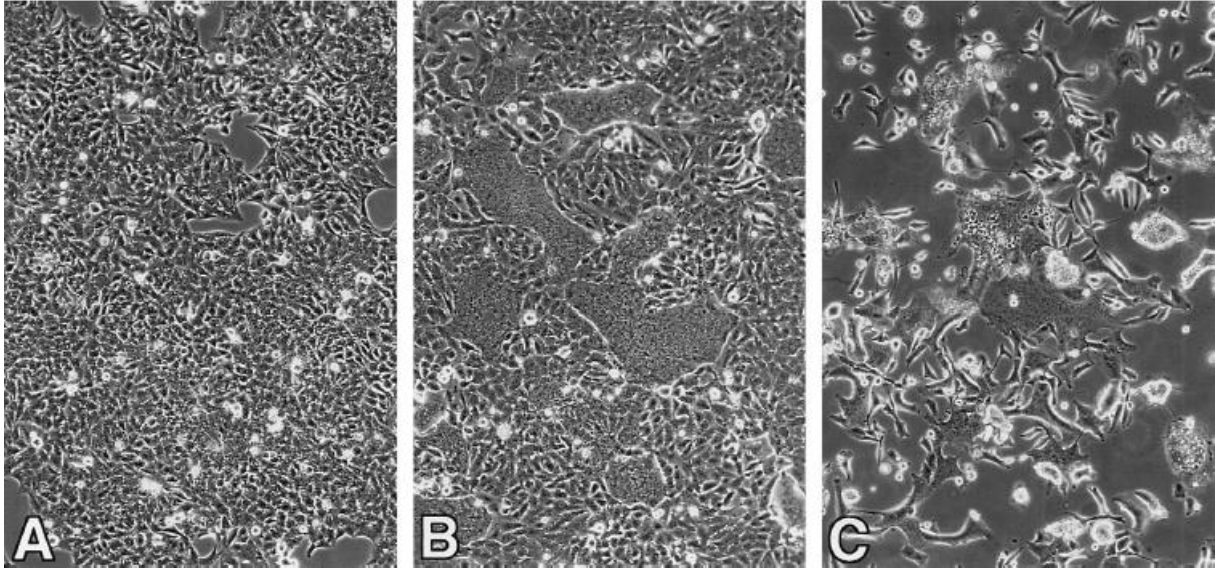
Respiratuvar sinsisyal virüsün inkübasyon süresi ortalama 5 gündür. RSV konağa bulaştığında, konak organizmanın nazofarenks epitelinde replike olmaya başlar. Virüs titresinin belli bir seviyenin üzerine çıkması ile eş zamanlı olarak konakta burun akıntısı, başağrısı gibi kataral belirtiler görülmeye başlar. RSV enfeksiyonları genellikle üst solunum yolları ile sınırlıdır. %40 olguda enfeksiyon alt solunum yollarına ilerler. Virüsün alt solunum yollarına yayılımının mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte en olası açıklama nazofarengeal sekresyonların aspire edilmesi ve virüsün solunum yolu epiteli boyunca serbest yayılımıdır. Bir başka olası mekanizma ise viral partiküllerle enfekte olmuş makrofajların migrasyonu sayesinde virüsün alt solunum yollarına taşınmasıdır (51) (52).

Sütçocuklarında, takipne, hışıltı veya ral gibi alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları burun akıntısının başlamasından yaklaşık 1-3 gün sonra gelişir ve virüsün alt solunum yollarına indiğinin göstergesidir. Alt solunum yollarında virüs titrelerini belirlemek çok zor olsa da fatal vakalarda yapılan biyopsi çalışmaları fatal RSV pnömonisi vakalarında, fatal RSV bronşiyoliti vakalarına göre çok daha fazla viral partikül saptandığı gösterilmiştir (53).

Respiratuvar sinsisyal virüs alt solunum yollarına yayıldığında, siliyer epitel hasarlanır ve pek çok vakada geniş epitel nekrozu izlenir. Ciddi alt solunum yolu enfeksiyonu tablosunda peribronşiyoler mononükleer hücre infiltrasyonu meydana gelir, bronşiyoler ödem gelişir. Bu olaylar neticesinde bronşiyoler obstrüksiyon, yamalı atelektaziler ve kompansatuvar amfizem bölgeleri görülür. Alveollerin iltihabi debris ile dolması nedeniyle pnömoni tablosu izlenebilir.

Tritsam ve ark.'ları (54) hücre kültürü çalışmalarında RSV'nin sinsisya formasyonu gösterdiğini ve bu formasyonun bronşiyal obstrüksiyonunun kötüleşmesinde önemli rol oynadığı göstermişlerdir (Şekil 5).

Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonlarının solunum yolu epiteli sınırlı olduğu düşünülmekte olmasına rağmen, dolaşımdaki mononükleer hücrelerde RSV antijenleri saptanabilmektedir. Ayrıca in vitro ortamda makrofajlar içerisinde az da olsa RSV replike olabilmekte ve virüs mononükleer hücreleri sitokin salması için uyarabilmektedir. Tüm bu bilgilere rağmen immün kompetan hastalarda viremi hiç bildirilmemiştir. Fakat immünsüprese hastalarda nadiren böbrek ve karaciğer yayılımı bildirilmiştir (55) (56).



**Şekil 5. RSV ile enfekte epitelyal hücreler.**

Epitelyal hücreler RSV enfeksiyonu sonrası 1.günde (A), 3.günde (B) ve 5.günde (C). Enfeksiyondan bir gün sonra hücreler sağlıklı görünmeye devam etmekte. 3.günde hücrelerin birçoğunun birleşme eğiliminde olduğu görülüyor. 5. Günde birçok hücrede sinsisya formasyonunun olduğu görülüyor (51).

## 2.6. İmmün Yanıt

Respiratuvar sinsisyal virüse karşı konak immün yanıtı doğal ve kazanılmış bağışıklık olarak iki kola ayrılır.

**Doğal bağışıklık**, virüse karşı konak cevabının erken fazını oluşturur. Doğal bağışıklık efektör proteinlerin ve fagositik hücrelerin sitokinler vasıtasıyla enfeksiyon bölgesine çekilmesini sağlar. Bu hızlı bir yanıttır fakat klonal genişleme göstermez ve immünolojik hafıza oluşturmaz (57).

Pulmoner sürfaktan konağın doğal bağışıklığının ilk basamağıdır. Sürfaktan lesitin ve sfingomiyelinden oluşan fosfolipid tabaka içerir. Respiratuvar sinsisyal virüs ile enfekte olmuş çocukların bronkoalveolar lavaj sıvısında sürfaktan protein A, B ve D konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir (58). Sürfaktan protein A, kollektin ailesinin bir üyesidir. Kollektin ailesi, yapısal benzer protein yapısı içeren bir grup proteine verilen isimdir ve bu proteinler patojen organizmaların yüzey oligosakkaritlerini bağlar, opsonizasyon ve kompleman aktivasyonu vasıtasıyla doğal bağışıklığın oluşmasına aracılık ederler. İn vitro çalışmalarda protein A'nın RSV'yi protein F'yi bağlayarak nötralize ettiği gösterilmiştir. Fakat G proteini ile ilişkiye giremediği gösterilmiştir (59).



Mikrobiyal ürünlerin konak hücre tarafından tanınması '*patern recognition receptors* (PRR) aracılığı ile olur. PRR reseptör ailesinin iki önemli üyesi vardır; '*CD14*' ve '*Toll-like receptor 4*' (TLR 4). Bu iki reseptör gram-negatif ve gram-pozitif organizmalara karşı oluşan doğal bağışıklık için hayati öneme sahiptir. Son yıllarda yapılan çalışmalar RSV F proteininin konak hücrede CD14 ve TLR4 aracılığı ile doğal bağışıklığı tetiklediği gösterilmiştir (60). RSV enfeksiyonlarında doğal bağışıklığın en önemli hücresel komponentleri nötrofiller, makrofajlar, eozinofiller ve doğal öldürücü (natural killer, NK) hücrelerdir.

**Nötrofiller**, RSV bronşiyolitinde havayollarında ağırlıklı olarak bulunan lökositlerdir. Respiratuvar sinsisyal virüs ile enfekte sütçocuklarında yapılan bir çalışmada, üst solunum yollarındaki hücrelerin %93'ünün ve alt solunum yollarındaki hücrelerin %76'sının nötrofil olduğu gösterilmiştir (61). Nötrofil kemotaksisi, adezyonu ve sitotoksitesi ile ilgili çalışmalar, RSV bronşiyolitindeki patolojik değişikliklerde nötrofillerin önemli rol oynadıklarını göstermiştir.

Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonunda nötrofil kemotaksisi respiratuvar hücrelerden ve makrofajlardan IL-8 salınımına bağlıdır. İn vitro çalışmalarda RSV enfeksiyonu esnasında solunum epitelinden IL-8 salınımında bifazik patern görüldüğü izlenmiştir. İlk pik enfeksiyonun 2. saatinde meydana gelir ve viral replikasyondan bağımsızdır. İkinci pik ise enfeksiyonun 24. saatinde görülür ve viral replikasyon ile ilişkilidir (62). IL-8 molekülünün RSV enfeksiyonundaki önemi, IL-8 gen polimorfizminin hastalık ciddiyetinin ana belirleyicisi olduğu gösteren çalışmalarda daha belirgin olarak anlaşılmıştır (63). Son yıllarda yapılan bir çalışmada nazofarengeal IL-8 konsantrasyonu ile hastalık ciddiyeti arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise RSV bronşiyoliti nedeniyle entübe edilen hastaların bronkoalveolar lavaj ve serum örneklerinde artmış IL-8 seviyeleri gösterilmiştir (64).

Kan dolaşımından enfeksiyon alanına nötrofil toplanması dört basamak halinde olur: yuvarlanma, adezyon, ekstrasvazyon ve migrasyon. Birçok enfeksiyonda olduğu gibi ilk basamak nötrofiller ve damar endoteli arasında selektin ve integrinler aracılığı ile geri dönüşümlü bir bağlantı kurulmasıdır. Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonlarında L-selektin nötrofillerle endotel arasında zayıf bağlantı oluşmasında hayati rol oynar ve bu bağlantı sayesinde nötrofiller damar endoteli boyunca yuvarlanma hareketi yapabilirler. Yuvarlanma hareketi esnasında ICAM-1 reseptörlerinin indüklenmesi ve aktivasyonu neticesinde nötrofiller endotelde sabitlenmeye başlar. İntegrinler ve ICAM-1 ekspresyonu

periferal kan nötrofillerinde artış gösterir. Daha sonra nötrofiller epitelyal hücrelerin arasından kemoatraktan molekül gradyendinin olduğu tarafa geçer.

Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonlarında nötrofil-epitel arası bağlantılar ile nötrofil-endotel arası bağlantılar aynı moleküler ilişkiler sayesinde olmaktadır. İn vitro çalışmalarda insan epitelyum hücrelerinde RSV enfeksiyonu süresince ICAM-1, VCAM-1 ve *major histocompatibilite kompleks* (MHC) antijenlerinin ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir (65).

**Makrofajlar**, dolaşımdaki monositlerin dokudaki formu olan bu hücreler viral enfeksiyonlara karşı, immün yanıtta önemli rol oynarlar. Sadece yardımcı T hücreleri ve sitotoksik T hücreleri ile iletişime geçerek değil aynı zamanda sitokinler salgılayarak da immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynarlar. Makrofajlar RSV'nin epitelde ilk karşılaştığı immün hücrelerdir. Makrofajlar, hem ilgili organizmayı direk olarak parçalayabilme hem de antijen sunucu hücre gibi davranabilme yetisine sahiptir. Respiratuvar sinsisyal virüs ile enfekte epitelyum hücreleri RANTES, MIP-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ 8 salgılayarak, makrofajlar IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$  salgılar. Bu sitokinler immün yanıtın agraive olmasını sağlar (57), (66). Yenidoğan kordon kanından elde edilen mononükleer hücrelerle yapılan çalışmalar, IL-6 ve TNF- $\alpha$  üretiminin erişkinlere göre daha az olduğunu göstermektedir. Ayrıca RSV enfekte hücre apoptoz oranlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda da yenidoğanların hücrelerinin daha az apoptoz kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir (67). Bu çalışmalar RSV enfeksiyonlarının sütçocuklarında daha ağır seyretmesini açıklamaktadır.

**Eozinofiller**, viral bronşiyolit ile astım arasındaki benzerlikler immün yanıtta eozinofillerin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Hem eozinofiller hem de eozinofil RNAzlar antiviral aktiviteye sahiptirler. RSV ile enfekte epitel hücreleri eozinofil kemoatraktanı olan RANTES ve MIP-1 $\alpha$ 'nın salınımını artırır. Çeşitli çalışmalarda RSV enfeksiyonu esnasında nazofarenkste ve akciğer parankiminde eozinofil degranülasyonunun kanıtları ortaya konmuştur (51). RSV bronşiyoliti olan bebeklerde, iyileşme döneminde eozinofilik katyonik protein (ECP) akut hastalık dönemindeki seviyesinden yüksek bulunmuştur (51).

**Doğal Öldürücü Hücrelerin (Natural Killer, NK)**, RSV enfeksiyonunda rollerine dair çalışmalar azdır. Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonunun ilk beş gününde akciğerlerde biriktikleri ve INF- $\gamma$  salınımını artırır (68). Doğal öldürücü hücreler, INF- $\beta$ , IL-12, TNF- $\alpha$

gibi, RSV ile enfekte hücrelerde artan sitokinler aracılığı ile aktive edilirler. RSV ile enfekte çocukların periferik kanlarında çalışmalarda NK hücrelerinin azaldığı saptanmış. Bu durum NK hücrelerinin enfeksiyon sırasında başta akciğer dokusu olmak üzere dokulara geçişi nedeniyle oluşmaktadır (69).

**Edinsel Bağışıklık**, immünolojik hafızası olan bu bağışıklık türü antijen spesifik reseptör taşıyan lenfositlerin klonal seçilimi ile gelişmektedir. Humoral ve hücresele olarak ikiye ayrılabilir.

Tüm term yenidoğanlarda anne kaynaklı nötralizan RSV antikorları bulunmaktadır. Respiratuvar sinsisyale virüs enfeksiyonları 6 haftanın altındaki bebeklerde daha az görülmekte ve daha hafif geçirilmektedir. Hastalığın ciddiyeti ile RSV antikor düzeyleri arasındaki anlamlı ilişki, korunmada antikorların önemli rolünü göstermektedir (70) (71).

RSV enfeksiyonları sütçocuklarında bile RSV antikorlarının gelişimini uyarır. Fakat RSV antikorları seviyeleri sütçocuklarında daha düşük düzeyde olma eğilimindedir. Respiratuvar sinsisyale virüsün birçok protein yapısına karşı antikor gelişmektedir. Özellikle protein F ve protein G'ye karşı gelişen nötralizan antikorlar virüsten korunmada önemli rol oynamaktadırlar (71).

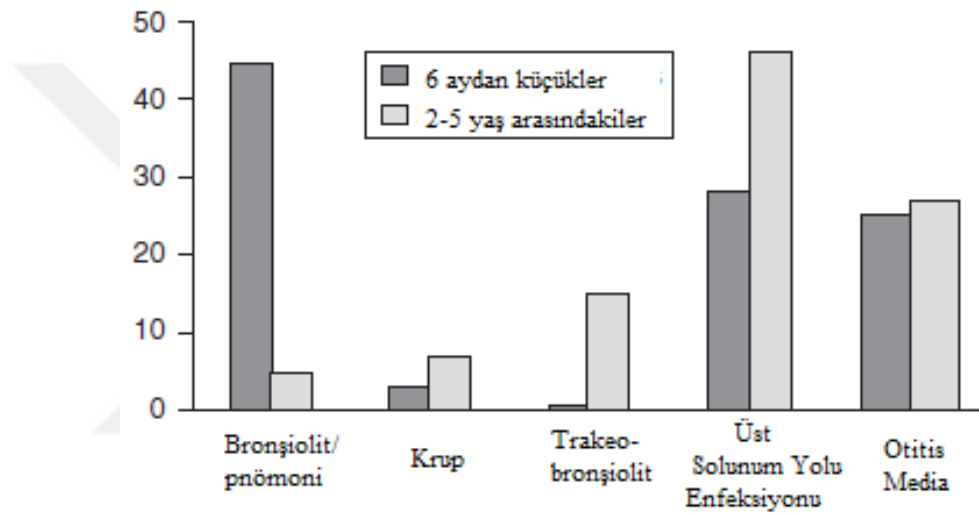
Primer enfeksiyonda IgM yapısındaki antikorlar ilk birkaç günde gelişmekte ve 1-2 hafta kadar ölçülebilir seviyelerde kalmaktadır. IgG yapısındaki antikorlar ise ikinci haftada ölçülebilir seviyelere gelir, 4. haftada maksimum serum seviyesine ulaşır ve 1-2 ay içerisinde kaybolurlar. IgA yapısındaki antikorların seviyesi ise çok büyük değişkenlikler göstermekte ve bazı RSV enfeksiyonları sonrasında da gelişmemektedirler (70).

Respiratuvar sinsisyale virüs enfeksiyonları aynı zamanda sekretuvar IgA ve IgG oluşumunu da neden olmaktadır. Sekretuvar antikorlar alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarından korunmada önemli rol oynamaktadırlar.

## **2.7. Klinik**

Respiratuvar sinsisyale virüs enfeksiyonları, sütçocuklarında ve çocuklarda ciddi solunum yolu enfeksiyonlarının başlıca nedenidir. Hastalığın bulguları genellikle virüse özgün değildir. RSV enfeksiyonları büyük çocuklarda ve yetişkinlerde soğuk algınlığı şeklinde üst solunum yollarına lokalize enfeksiyonlara neden olurken, küçük çocuklarda daha çok alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları ön plandadır (72) (Şekil 6).

Bir yaş altı çocukların %69'u RSV enfeksiyonu geçirmekte ve bu enfeksiyonların üçte biri alt solunum yolu enfeksiyonu olmaktadır. İki yaşını dolduran çocukların tamamının en az bir kez RSV enfeksiyonu geçirdiği, bu çocuklarının yarısının ise en az iki RSV enfeksiyonu geçirdiği gösterilmiştir. Yaşamın ikinci yılı süresinde RSV enfeksiyonu geçirme oranı %83 saptanmıştır. Enfeksiyon esnasında alt solunum yollarının tutulumunun kayda değer seviyelerde olduğu ve artan yaş ile birlikte tutulumun ciddiyetinin belirgin azalma gösterdiği saptanmıştır. Genel olarak yaşamın ikinci yılından sonra RSV ile alt solunum yolu tutulumu genellikle trakeobronşiyolit şeklinde olmaktadır (73).



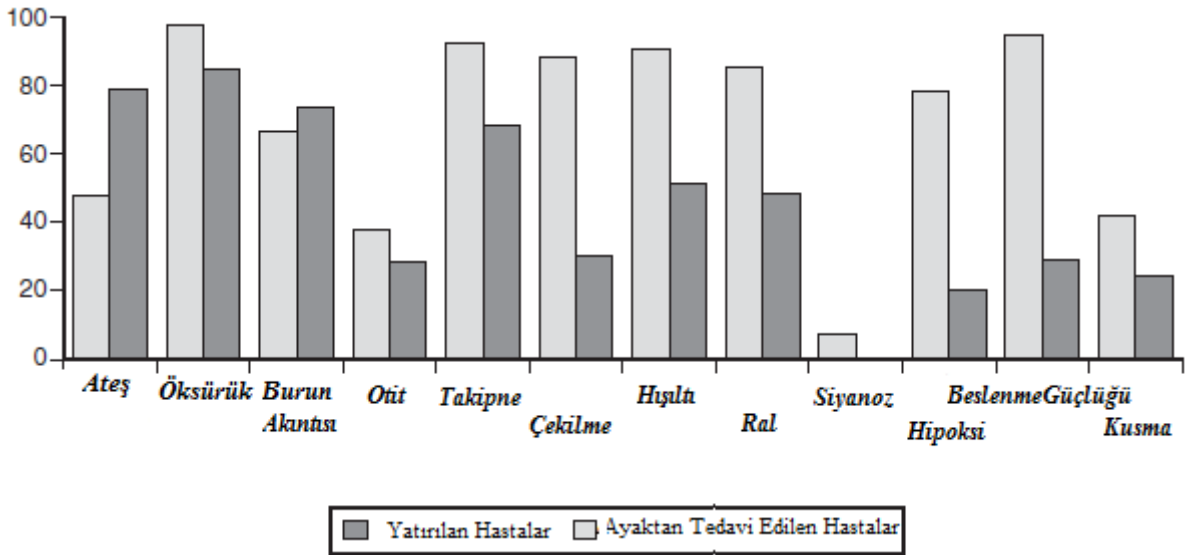
**Şekil 6. RSV enfeksiyonu esnasında çeşitli klinik tabloların yaşa göre dağılım oranları (72).**

Sütçocuklarında pnömoni ve bronşiyolit RSV ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonlarının en sık tipidir. Genellikle beraber bulunabilirler ve klinik ve radyolojik olarak birbirinden ayırt edilmeleri zordur. Hışıltı ve radyografide hiper inflamasyon bronşiyolitin ana bulgularıdır. Bu hastaların göğüs filmlerinde pnömonide görülenlere benzer dansiteler görülebilir (72).

Üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları, alt solunum yolu bulgularından 3-5 gün önce başlar. Düşük seviyede ateş, hastalığın başlangıç aşamasında görülebilir, fakat genelde hastane başvurusunda kaybolur. İlk geçirilen RSV enfeksiyonunda ateş görülme sıklığı, sonraki ataklara göre daha yüksektir.

Artmış öksürük sıklığı genellikle alt solunum yolu tutulumunun habercisidir. Bu hastalarda kliniğin ciddiyetine göre takipne, dispne ve interkostal çekilmeler gibi solunum sıkıntısı bulguları eşlik edebilir. Hastaların klinik bulgularındaki saatlik değişkenlik RSV enfeksiyonları için tipiktir. Temel dinleme bulguları hışıltı ve raller olup ilk muayenede genellikle saptanır. İlk muayeneden kısa süre sonra yapılan ikinci bir muayenede duyulamayabilir. Genellikle kısa ve yüzeysel soluk aldıklarından, hastalarda dinleme bulguları olduğundan daha hafif işitilebilir ve bu nedenle dikkatli muayene edilmelidirler (72).

Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edilen 1132 hastanın ve ayaktan tedavi edilen 489 hastanın değerlendirildiği bir çalışmadaki hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması Şekil 7’de verilmiştir (72).



**Şekil 7. RSV enfeksiyonu geçiren çocuklardaki klinik bulguların hastane yatış gerektiren çocuklardaki ve ayaktan izlenen çocuklardaki oranları.**

Çocuklarda RSV enfeksiyonlarının radyolojik bulguları çok çeşitli olabilse de akciğerlerde havalanma artışı, diyafram düzleşmesi ve peribronşiyal kalınlaşma en sık saptanan bulgulardır. Daha nadir olarak yama tarzı atelektazi alanları görülebilir. Bu atelektaziler daha çok sağ orta ve üst loblarda saptanırlar. Radyolojik bulgular genellikle hastalık süresince sebat ederler.

Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonu ilişkili üst solunum yolu enfeksiyonu ve trakeobronşiyolit bulguları diğer solunum yolu virüslerinde görülenden çok daha ağır seyretme eğilimindedir. Genellikle öksürük ön plandadır ve uzamıştır. Orta kulak enfeksiyonu genellikle küçük çocuklarda ve ilk enfeksiyonda görülürse de daha büyük çocuklarda tekrarlayan enfeksiyonlar sonucu da meydana gelebilir. Çocukluk çağında orta kulak enfeksiyonunun en sık viral nedeni RSV olup; genellikle tedavide başarısızlık ve uzamış semptomatoloji ile ilişkilidir (72).

Yaşamın ilk 4 haftasında RSV enfeksiyonu çok nadirdir. Yenidoğanların diğer bireylerle temaslarının kısıtlanması ve maternal kaynaklı koruyucu antikor seviyelerinin yüksekliği düşük RSV hastalığı insidansını açıklayabilir. Yenidoğanlarda RSV enfeksiyonu minimal solunum sıkıntısı gibi atipik bulgularla prezante olabilmekte ve bu durum; yanlış veya gecikmiş tanıya yol açabilmektedir (74).

Term yenidoğanlarda, neonatal periyotta RSV enfeksiyonları genellikle orta şiddette üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başlar ve genellikle beslenme güçlüğü, tartı alım zorluğu, periyodik solunum ve apne gibi nonspesifik durumlar eşlik eder.

Sütçocuklarında akut RSV enfeksiyonlarının majör komplikasyonu apnedir ve hastaneye yatırılan RSV enfekte infantlarda %1-20 oranında görülmektedir. Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonlarında meydana gelen apnenin mekanizması henüz aydınlatılamamış olmakla beraber bilinen bir medikal problemi olan çocuklarda daha sıklıkla görüldüğü ortaya konulmuştur. Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonu esnasında sağlıklı term bebeklerde apne görülme sıklığı %1'in altında saptanmıştır (75).

Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonları epitel hücrelerini diğer patojen mikroorganizmaların kolonizasyonuna uygun hale getirirler. Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonları ile en sık koenfeksiyon oluşturan ajanlar sırası ile *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Moraxella catarrhalis*'dir (76).

Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonu nedeniyle ayaktan başvuran hastaların hangisinin hastane yatış gerektirebileceğini öngörmek zordur. Bu amaçla birçok klinik skorlama denenmiş, fakat hiçbiri yeterli öngördürücülük sağlayamamıştır. Hastane başvurusunda en önemli prediktör faktör oksijen saturasyonudur. Ateş hastalığın ciddiyeti ile korele değildir (77). Solunum sayısının öngörülebilirliği üzerine yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Fakat takipnenin olmaması ASYE gelişimi riskinin düşüklüğü ile ilişkili

bulunmuştur. Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonlarının hızlı klinik dalgalanmalarının sık olması nedeniyle tekrarlayan değerlendirme kritik yaklaşım gerektirebilecek hastaların saptanmasına yardımcı olacaktır. Ayrıca kronik kalp ve akciğer hastalığı olan, 29. gestasyon hastasından önce doğan preterm yenidoğanlarda hastalık daha ağır seyretme eğilimindedir. Bu yüzden bu hastalar dikkatle değerlendirilmelidirler.

Respiratuvar sinsisyal virüs bronşiyoliti veya pnömonisi nedeniyle hastaneye yatırılan sütçocuklarında genellikle 3 gün içerisinde klinik düzelme meydana gelir ve hastalık öncesinde sağlıklı olanlar genellikle 4 ila 7 gün içerisinde tamamen iyileşirler. Fakat altta yatan hastalığı olan sütçocuklarında genellikle diğer çocuklara oranla 2-7 gün daha uzun hastane yatışı gerekmektedir.

## **2.8. Tanı**

### **2.8.1 Klinik Tanı**

Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonlarının tanısında öncelikli basamak ayrıntılı hastalık öyküsü alınması ve ayrıntılı fizik muayene yapılmasıdır. RSV enfeksiyonlarının öngörülmesi, RSV enfeksiyon sıklığının yüksek olduğu mevsimsel dönemde bronşiyolit kliniği ile başvuran çocuklarda yaş temelli konulur (72). Respiratuvar sinsisyal virüs insidansının pik yaptığı mevsimsel dönem içerisinde, bronşiyolit kliniği ile başvuran 2 yaş altında bir çocukta en muhtemel etkenin RSV olduğu düşünülebilir. Fakat son yıllarda geliştirilen yeni moleküler teknikler sayesinde yapılan çalışmalarda diğer solunum yolu virüslerinin de RSV'ye benzer klinik tablolar oluşturdukları gösterilmektedir. Bu hastalarda klinik bulgular RSV ve RSV dışı etkenleri ayırtılabilmemizi sağlayacak dayanaklar sunamamaktadır.

Her ne kadar mevsimsel ve yaş grupları göz önüne alındığında klinik tabloları oluşturan muhtemel etkenler tahmin edilebilse de kesin tanıların konulabilmesi için etken tanımlayıcı laboratuvar tetkiklerin yapılması gerekmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi bronşiyolit kliniği ile başvuran poliklinik hastalarında rutin viral tanımlayıcı yaklaşımları önermemektedir (78).

Laboratuvar tanımlayıcı testler epidemiyolojik çalışmalarda, atipik klinik seyir izlenen hastalarda ve özellikle yüksek riskli popülasyonun gruplandırılarak izole edilmesinde yararlı araştırmalar olabilmektedir (72).

## **2.8.2 Laboratuvar Tanı**

Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı solunum yolu sekresyonlarında virüs varlığının gösterilmesine dayanır. Solunum yolu sekresyonları nazofarengeal aspirat, nazal sürüntü, bronkoalveolar lavaj, boğaz sürüntüsü ve balgam örneğinden elde edilebilir. Boğaz sürüntüsü ve balgam örneği RSV tanısında tercih edilmeyen örneklerdir.

Pediyatrik yaş grubunda RSV tanısı için en çok tercih edilen örnekler nazofarengeal sürüntü örnekleridir. Çocukluk yaş grubunda nazofarenkste viral titresinin yüksek olması ve uzun süre sebat etmesi, örnek temininin aile ve hasta için diğeri örneklere göre daha az rahatsız edici olması nazofarengeal sürüntü örneğini pediyatrik hasta grubunda ideal örnek temin etme yöntemi yapmaktadır (14).

Respiratuvar sinsisyal virüsün laboratuvar olarak tanı şansının artırılması için, örneğin hastalığın ilk 3 gününde alınması, özel besi yerinde transport edilmesi, laboratuvarında en kısa sürede çalışılması gerekmektedir. Örnek hemen çalışılmayacak ise 24 saat için +4 derece saklanabilir. Şayet örneğin çalışılması geç olacak ise örnek -80 derecede dondurularak saklanmalıdır (14).

Respiratuvar sinsisyal virüsün laboratuvarında tanımlanmasında en sık kullanılan yöntemler; virüsün hücre kültüründe üretilmesi, viral antijenlerin gösterilmesi, viral serolojinin çalışılması ve viral genomun tespit edilmesidir.

### **2.8.2.1 Viral Kültür**

1900'li yıllarda hücre kültürü sistemlerinin tanımlanması ve geliştirilmesinin ardından virüslerin çeşitli kültür ortamlarında izole edilmesi mümkün olmuştur. Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonlarının tanımlanmasında, virüsün hücre kültürlerinde izole edilmesi altın standart tanı yöntemidir (79). Hücre kültürü hızlı antijen tespiti kitlerine göre daha spesifiktir ve antijenik mutasyonlar ve nozokomiyal transmisyonun konfirme edilmesi için ileri



tetkiklere imkan verir. Hücre kültürü yönteminin uzun zaman gerektirmesi, pahalı olması, kontaminasyona açık olması gibi dezavantajları nedeniyle günümüzde kullanımları azalmaya başlamıştır. Tanı süresinin uzun olması nedeniyle RSV tanımlanmasında hücre kültürü retrospektif tanı koydurmakta ve akut hastalıkta klinisyene belirgin yarar sağlayamamaktadır. Bu nedenle daha çok referans laboratuvarlarda epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaya devam etmektedir (14).

### **2.8.2.2 Antijen Saptanması**

Antijen saptama yöntemlerinin başlıcaları, direkt immunofloresan çalışmaları (DFA), enzim bağlı immunosorbent çalışmalar (ELISA) ve optik ve kromatografik immünolojik çalışmalardır (79).

Çocuklarda RSV enfeksiyonlarının tanımlanmalarında, kullanımlarının kolay olması ve akut hastalık esnasında RSV pozitifliğinin tespit etmedeki hızlılıkları nedeniyle genellikle DFA ve ELISA yöntemleri kullanılır (14).

Direkt floresan antikor (DFA) yönteminde, solunum sekresyonlardaki ve epitel hücrelerindeki RSV antijenini tespit eden floresan etiketli antikorları kullanır. Bu yöntemde hücrelerin direk mikroskopik bakı ile değerlendirilmesine olanak sağlar ve bu durum yönteme ek özgüllük kazandırır.

Enzim bağlı immunosorbent çalışma yönteminde ise; varsa RSV antijeni, RSV'ye spesifik antikorlar tarafından yakalanır ve ikinci bir enzime bağlı antikor ile tespit edilir (79).

Antijen tespit kitlerinin kullanımlarının kolay olması ve hızlı sonuç vermeleri nedeniyle klinikte sıklıkla kullanılırlar. Pediatri pratiğinde kullanımda olan antijen tespit kitleri %72-94 duyarlılık ve %95-100 özgüllüğe sahiptirler. Fakat büyük çocuklarda ve erişkinlerde düşük virüs titreleri ve reenfeksiyonlardaki kısa virüs saçılım süresi nedeniyle duyarlılık %0-20'ye kadar düşmektedir (79).

### **2.8.2.3 RSV spesifik antikorların saptanması**

Respiratuvar sinsisyal virüs spesifik antikorların tespitinde ELISA yöntemi, kompleman fiksasyon çalışmaları veya nötralizasyon çalışmaları kullanılabilir. Sütçocuklarında ciddi RSV enfeksiyonlarına rağmen yeterli serolojik yanıt görülemeyebilir. Ayrıca serokonversiyon iki hafta öncesinde başlamamakta ve 6-8 haftaya kadar uzayabilmektedir. Bu nedenle antikor tespiti akut RSV hastalıklarının saptanmasında kullanışlı bir yöntem değildir.

Büyük çocuklarda ve erişkinlerde ELISA yöntemi veya nötralizasyon tekniği ile saptanan IgM yüksekliği veya iyileşme döneminde IgG tipi antikor yüksekliği RSV enfeksiyonu tanısını koydurur (14).

Daha hızlı tanı yöntemlerinin olması nedeniyle serolojik çalışmalar daha çok epidemiyolojik çalışmalar veya bilimsel araştırmalar için tercih edilmektedirler.

### **2.8.2.4 Moleküler tanı yöntemleri**

Viral hastalıkların tanımlanmasında etkenin çalışıldığı hasta popülasyonundan bağımsız olarak en duyarlı ve özgül yöntemdir. Özellikle reenfeksiyonda daha kısa süre ve daha az virüs yayılımı nedeniyle virüsün tanımlanma şansının düştüğü antijen saptama ve viral kültür yöntemlerine göre çok daha üstündür.

Alınan örneklerde çalışmak istenen viral partikül sayısı çok az olsa dahi nükleik asit çoğaltma yöntemleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile dakikalar içinde materyalin milyonlarca kopyasının üretilmesi mümkün olmaktadır. Çalışılmak istenen virüs RNA virüsü ise çoğaltma işlemi öncesinde genetik materyalin revers transkriptaz (RT) enzimi aracılığı ile DNA'ya dönüştürülmesi gerekmektedir (14).

Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemlerinden bir diğeri ise örneklerde birden fazla etkenin çalışılması sağlayan multipleks PCR'dır. Özellikle virüs yayılımının düşük olduğu erişkinlerde ve büyük çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarının etiyolojik çalışmalarında duyarlılığı %98 olan multipleks PCR yöntemi sıklıkla kullanılmaktadır (14).

Yeni geliştirilen PCR yöntemlerinden bir diğeri ise nükleik materyalin çoğaltılması ile eş zamanlı olarak artan floresansın monitörize edilmesi temeline dayanan gerçek zamanlı

PCR'dır. İşlemlerin eş zamanlı yürümesi nedeniyle işlem süresi kısalmakta ve bunun neticesinde kısa süre çok sayıda virüsün eş zamanlı çalışmasını sağlamaktadır (80).

## 2.9 Epidemiyoloji

Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonlarının çocuk sağlığı hizmeti açısından büyük önem taşımasının nedeni, küçük çocuklarda ve sütçocuklarında alt solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli etkenlerinden birisi olmasıdır. Sütçocuklarındaki bronşiyolit vakalarının %50'sinden, pnömoni vakalarının ise %50'sinden fazlasından ve çocuklardaki bronşiyolit vakalarının %10-30'undan sorumludur (81). Krup vakalarının ise yaklaşık %28'inden RSV sorumlu tutulmaktadır (82).

Çocuklar, yaşamın ilk yılında maternal koruyucu antikor titreleri yüksek olmasına rağmen %50-70 oranında RSV enfeksiyonu geçirmektedir (83) (84). Term bebeklerde RSV antikor seviyeleri maternal antikor düzeyleri ile ilişkilidir ve bebeklerdeki antikor seviyeleri 6 ay içerisinde kademeli olarak azalmaktadır. Altı aydan büyük bebeklerde saptanan RSV antikorları genellikle geçirilen primer enfeksiyon ile ilişkilendirilmektedir (72).

RSV enfeksiyonlarının toplumlar üzerindeki etkisi dünya çapında birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar olmakla beraber çalışmaların çoğunda kanıtlanmış bir takım ortak bulgular mevcuttur; 1) RSV çok bulaşıcıdır ve genellikle yaşamın ilk 3 yılı içerisinde çocuklar virüs ile en az bir kez karşılaşır, 2) RSV küçük çocuklarda bronşiyolit ve pnömoni başta olmak üzere alt solunum yolu problemlerinin başlıca nedenidir, 3) Sağlıklı çocuklardaki RSV ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonları genellikle primer enfeksiyon neticesinde meydana gelir, 4) Çocuklar genellikle virüsle birden çok kez enfekte olurlar ve reenfeksiyonlar genellikle üst solunum yollarına lokalize olma eğilimindedir, 5) reenfeksiyonların klinik şiddeti genellikle hastalardaki komorbid durumlarla ilişkilidir, 6) RSV enfeksiyonu nedeniyle ayaktan hastaneye başvurular ciddi bir maddi yük getirmektedir (72).

Altta yatan kronik hastalığı olan bebekler RSV ilişkili hastalıkları daha ağır geçirmekle birlikte; öncesinde sağlıklı olan bebeklerde de konağa ve ilişkide olduğu çevre ile ilişkili birçok faktöre bağlı olarak hastalık ağır bir seyir gösterebilir. Bu faktörlerin en önemlileri yaşamın ilk aylarında enfekte olmak, kalabalık ortamda yaşamak, düşük sosyokültürel seviye, yaşanan coğrafik koşullar ve cinsiyettir. Her ne kadar erkeklerde ve

kızlarda RSV hastalık insidansı eşit olsa da erkeklerin hastane yatışı gereksiniminin daha fazla olduğu belirtilmiştir (85) (86) (87).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, her yıl tahminen 55,000 ila 125,000 RSV ilişkili hastane yatışı ve 200 ila 500 ölüm meydana gelmektedir (81). İnfluenza veya parainfluenza virüslerine kıyasla RSV'nin neden olduğu hastane yatışlarının yıllık oranı, 5 yaş altı çocuklar için yaklaşık üç kat, bir yaşından küçük çocuklar için altı ila sekiz kat daha fazladır (88) (89). Bu hastalık yüküne ek olarak, hastaneye yatırılma oranlarının 5-10 katı olan acil servis ve pediatri poliklinik ziyaretleri bulunmaktadır (81).

Gelişmiş ülkelerde RSV ilişkili ölüm vakaları nadirdir (90). 1985 yılında yapılan bir çalışmada 4500 ölüm vakası bildirilmiş iken, 1979-1997 arasında bu rakamın her yıl ortalama 500 azaldığı gösterilmiştir (91) (72) (92). 2010 yılında yapılmış bir meta-analiz çalışmasında gelişmiş ülkelerde bir yaş altı çocuklarda mortalite oranı %0,7, gelişmekte olan ülkelerde ise %2.1 saptanmıştır (93). Birleşik Krallık'ta 11 kış sezonu boyunca yapılan bir çalışmada bir yaş altı çocuklarda RSV ilişkili ölüm vakalarının influenza ilişkili ölüm vakalarından daha fazla olduğu bulunmuştur (94) (90).

Respiratuvar sinsisyal virüs ilişkili hastane başvuruları bir yaş altındaki çocuklarda, daha büyük çocuklara göre belirgin yüksektir. Yapılan çalışmanın yöntemine ve çalışmanın yapıldığı bölgeye göre farklılık gösterse de 1 yaş altı çocuklarda RSV ilişkili hastane başvurusu sıklığı %0.5-4.1 olarak saptanmıştır (95) (96).

Nüfus temelli çalışmalarda, ABD'de RSV ilişkili yıllık hastanede yatış oranları, 5 yaşından küçük 1000 çocuk için 3.0 ila 3.5 arasında bildirmiştir (81). Bu oran influenza virüslerinden yaklaşık altı kat ve parainfluenza virüslerinden üç kat daha fazladır. Bir yaş altı çocuklar değerlendirildiğinde ise RSV ilişkili hastane yatışı oranı 1000 çocukta 12.9 iken, influenza virüsü için 1.7, parainfluenza virüs için ise 3.2'dir. Altı ay ve altındaki çocuklarda ise RSV için bu oran 1000 çocuk için 17'ye çıkmaktadır (81) (88). Avrupa'da çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar da ABD'de bulunduğu şekilde RSV ilişkili yüksek hastane yatış oranları saptanmıştır (97) (98).

Geçtiğimiz yıllarda RSV ilişkili ayaktan başvuruların büyüklüğü tam anlaşılammış olup gerekli dikkati çekmemiştir. Nashville, Tennessee ve Rochester (81) tarafından yapılan çalışmada, New York'ta akut solunum yolu rahatsızlığı nedeniyle ayaktan hastaneye başvuran 5 yaş altı çocuklarda RSV'nin en sık rastlanan ajan olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada

5 yaş altı çocuklarda RSV ilişkili ayaktan hastane başvuru sıklığı 1000'de 80 saptanmıştır. Bu oran RSV ilişkili acil servis başvurularının yaklaşık 3 katı, hastane yatışlarının ise 27 katıdır (81).

Respiratuvar sinsisyal virüs ile ilgili maliyet hesapları çoğunlukla palivizumab profilaksisi üzerine yapılmış incelemelerden elde edilmiş olup RSV ilişkili ayaktan hasta başvurularının ekonomik boyutu üzerine kısıtlı sayıda çalışma yapılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, 1997 ila 2000 yılları arasında sütçocukları için acil servis maliyeti yılda 200 milyon doların üstünde bulunmuştur. 2000 yılında, 5 yaşın altındaki tüm çocuklarda hastanede yatma ve diğer tıbbi ziyaretlerin maliyeti 652 milyon dolar olarak hesaplanmıştır (99).

Respiratuvar sinsisyal virüs, enfekte aileler arasında kolaylık yayılır ve virüsün aileye bulaşması genellikle bir okul çağı çocuğu vasıtası ile olur. Virüs aileye bulaştığında genellikle büyük kardeşte basit üst solunum yolu bulgularına, küçük kardeşte ise daha ağır hastalığa neden olur. En az iki çocuğu olan ve çocuklarından en az biri bebek olan aileler arasında yapılan prospektif bir çalışmada, 3 aylık RSV epidemisi sırasında ailelerin %44'ünün enfekte olduğu gösterilmiştir (84).

Klinik çalışmalar RSV'nin ağırlıklı olarak; hapşırma, öksürme ve hatta bazı kişilerde sessiz normal solunum yoluyla genellikle kısa mesafelere ( $\leq 0.9$  m) gidebilen büyük parçacık damla aerosollerini ( $> 10$  ila  $100 \mu\text{m}$ ) ve çevresel yüzeyleri kirleten bulaşıcı sekresyonların inokülasyonu olmak üzere iki temel yöntemle yayıldığını göstermektedir. Ayrıca uzak yayılım gösterebilen küçük partikül aerosollerini ( $\leq 10 \mu\text{m}$ ) RSV'de de görülebilir; ancak bunların klinik önemi tartışmalıdır (100) (72).

Akut enfeksiyon geçirmekte olan bebeklerin burun sekresyonlarındaki RSV tezgah üzerinde yaklaşık 6 saat, bez ve kağıt üzerinde ise 30 dakika süre ile bulaşıcılığını korumaktadır.

Nazal sekresyonlar nesnelere veya ellerden başka birinin eline geçtikten sonra enfeksiyöz kalabilirler, böylece enfekte çocukların salgılarıyla kirlenmiş giyim eşyaları, mobilyalar, enfekte oyuncaklar virüsün yayılmasına neden olabilirler. Ayrıca bebeklerdeki virüs yükünün fazla olması ve virüsü yayma sürelerinin daha uzun olması nedeniyle bulaştırma potansiyelleri daha yüksektir (101).

Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonlarının patojenitesi tüm dünyada aynı iken, salgınların zamanlaması, uzunluğu ve yoğunluğu coğrafi faktörlerle ilişkili olarak değişkenlik gösterir. Sıcak ve tropik iklimlerde salgınlar daha uzun sürme eğilimindedir. Ilıman iklimlerde salgınlar öncelikle kış ya da ilkbaharda görülür ve genel olarak ekim ile mayıs ayları arasında meydana gelir (102). Kuzey yarımkürede büyük salgınlar şubat ve mart aylarında pik yapar. Tropikal ve subtropikal bölgelerde yağmur sezonu boyunca epidemiler pik yapmaktadır (14).

## 2.10. Tedavi

RSV ile enfekte olan birçok çocuk için semptomlara yönelik destekleyici tedavi yeterli olmaktadır. Bebeğin veya çocuğun yeterli sıvı aldığından emin olunmalıdır. Küçük bebeklerde nazal sekresyonlarının temizlenmesi belirgin klinik yarar sağlar.

Destek tedavi hafif hastalık geçiren çocuklarda olduğu kadar, ağır klinik bulguları olan bebekler için de hayatidir. Burunda ve alt solunum yollarında sekresyonların birikmesi, takipne ve bebeğin uyku ile hidrasyon yeteneğinin azalmasına neden olarak intravenöz hidrasyon ve ventilasyon desteği gereksinimi doğurabilmektedir (72) (78).

Daha önceden sağlıklı olan çocuklarda, oksijen tedavisi ihtiyacını belirleme kriterleri, RSV'ye bağlı alt solunum yolu hastalığının dalgalı klinik bulgular yaratarak oksihemoglobin saturasyonunda (SpO<sub>2</sub>) değişiklik oluşturması nedeniyle tartışmalıdır. Saturasyon değerlerinin %95'in altında olması durumunda destek oksijen tedavisi öneren yayınlar olmasına rağmen, güncel yayınlar oda havasında SpO<sub>2</sub>'nin %90'ın altında sebat etmesi durumunda O<sub>2</sub> desteği başlanmasını önermektedir (78).

Akut bronşiyolit vakalarında hipertonic salin inhalasyonunun etkisi üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Fakat %3 salin ile inhalasyonun, %0.9 salin ile inhalasyona göre hastane yatış süresinde ılımlı bir azalma yarattığı son çalışmalarda gösterilmiştir (103) (104). Hipertonic salin inhalasyonunun etkisi sekresyonları hidrate etmesi, hava yolu ödemi azaltması, silyaları uyarılması ile açıklanmaktadır (72).

Helyum-oksijen karışımlarının, bronşiyolitte yüksek dirençli hava yolları boyunca gaz akışını artırabileceği teorisinden yola çıkarak bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bir Cochrane analizinde, helyum-oksijen tedavisinin erken geçici bir faydası olabileceğini, ancak entübasyon ihtiyacını ve yatış süresini kısaltmadığı saptanmıştır (105).

Bronkodilatatör ajanların etkinliğinin değerlendirildiği bir Cochrane analizinde, tedavi verilen her yedi çocuktan birinin değerlendirme skorunda geçici bir düzelme görülebileceği belirtilmiş olup klinik yarar şüpheli olarak değerlendirilmiştir (106). Hastaneye yatırılan bebeklerde ve bronşiyolitli küçük çocuklarda bronkodilatatör tedavinin irdelendiği ikinci bir Cochrane incelemesinde, oksijen saturasyonu veya kalış süresi üzerinde herhangi bir etkinin olmadığı saptanmıştır (107). Ayaktan tedavi edilen hastalar yapılan çalışmalarda bronkodilatatör tedavinin hastaneye yatış oranını ve hastalık süresini azaltmadığı gösterilmiştir. Klinik araştırmaların kapsamlı bir incelemesinden sonra, Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), Bronşiyolit Teşhisi ve Yönetimi Alt Komisyonu, ilk hışıltı atağı geçiren bebeklerin tedavisinde bronkodilatatörlerin rutin olarak kullanılmasını önermemektedir (78). Kılavuzlar, bazı durumlarda inhale  $\alpha$ -adrenerjik ve  $\beta$ -adrenerjik ajanların dikkatle izlenen bir denemesinin olası bir seçenek olabileceğini belirtmektedir. Bununla birlikte, bronkodilatatör uygulamasına, ancak fayda objektif değerlendirme araçları ile dökümente edildiğinde devam edilmelidir.

Acil servislerde ve hastanelerde yapılan çalışmalarda inhalasyon yoluyla verilen epinefrinin tercih edilebilecek bir ajan olabileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Bununla birlikte, epinefrinin olası yan etkileri ve kısa etki süresi nedeniyle ayaktan hastada kullanımı önerilmez (72).

Antikolinergik ajanların tek başına veya bronkodilatatör tedaviye ek olarak kullanılmalarının viral bronşiyolitte klinik yarar sağladığı gösterilememiştir (78).

Akut viral bronşiyolit tedavisinde sistemik glukokortikoidlerin uygulanmasına yönelik randomize ve kontrollü çalışmaların analiz edildiği birçok incelemede, kanıtların rutin olarak sistemik glukokortikoid kullanımını desteklemek veya önermek için yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır (78) (108) (109). Dahil edilen çalışmalar yöntemler ve hasta popülasyonları açısından farklılar göstermekle birlikte; birçoğunda klinik skor, ilk tıbbi ziyaret sırasında glukokortikoid kullanıldıktan sonra hastaneye yatış oranı ya da hastanede kalanlarda kalış süreleri üzerinde bir fayda gösterilememiştir.

Acil serviste yapılan plasebo kontrollü çalışmalar oral glukokortikoid tedavisinin hastane yatış gereksinimini plaseboya göre bir miktar azalttığını göstermiştir (110). Bununla birlikte, 20 acil biriminin katıldığı, çift kör, plasebo kontrollü kapsamlı bir çalışmada, ilk bronşiyolit atağı ile başvuran 2 ila 12 aylık 608 çocuğun sonuçları oral deksametazon tedavisinin etkinliği açısından değerlendirilmiştir. Tedavi ve plasebo grupları arasında klinik

değerlendirme ölçeği ve hastane yatış oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır (111). Bu nedenle 2006 AAP rehberinde, kortikosteroid ilaçların bronşiyolit tedavisinde düzenli olarak kullanılmaması gerektiği ve mevcut verilerin hastaneye yatışını önlemek/ azaltmak için kortikosteroid tedavisinin kullanılmasına yönelik bir öneriyi desteklemediği sonucuna varılmıştır (78). Buna karşın büyük çocuklarda, tekrarlayan hışıltılı atakları olanlarda ve astım tanısı olanlarda sistemik glukortikoid tedavinin potansiyel yararının olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (112) (113).

Respiratuvar sinsisyal virüs dahil birçok viral enfeksiyonda, nazal sekresyonlarda artmış lökotrien seviyeleri saptanması nedeniyle bir lökotrien antagonisti olan montelukastın RSV bronşiyolitinde kullanımı gündeme gelmiş fakat yapılan çalışmalarda yarar sağladığı gösterilememiştir (114).

Kesin bakteriyel enfeksiyon kanıtının olmadığı bronşiyolitli çocuklarda antibiyotikler kullanılmamalıdır. Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonlarının bakteriyel enfeksiyonlarla birlikteliği nadirdir ve antibiyotik kullanımı ikincil bakteriyel enfeksiyon riskini artırmaktadır (78).

RSV enfeksiyonu ile hastaneye yatırılmış çocuklar için şu anda onaylanmış tek spesifik tedavi ribavirindir (1-p-d-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-karboksamid). Bu sentetik nükleozid, klinik iyileşme görülene kadar, genellikle yaklaşık 3 gün süreyle, 12 ila 22 saat boyunca küçük parçacıklı bir aerosol olarak uygulanmıştır. Respiratuvar sinsisyal virüs alt solunum yolu hastalığında ribavirinin kullanımına ilişkin 11 randomize çalışmayı değerlendiren bir analizde çalışmaların yedisinde klinik yarar saptanmış olup diğer dördünde böyle bir fayda gösterilememiştir (78). Ribavirin tedavisinin uzun dönem akciğer fonksiyonları ve tekrarlayan hışıltılı ataklarına etkisinin çalışıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve bu konuda iyi tasarlanmış geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Amerikan Pediatri Akademisi ribavirin tedavisinin yüksek maliyetini de göz önünde bulundurarak RSV ilişkili alt solunum yolu hastalığının tedavisinde rutin olarak ribavirin kullanımını önermemektedir (78). Ribavirin tedavisi öncelikle ağır hastalığa yakalanma riski yüksek olan veya ağır hastalığa yakalanmış olan bebekler için ayrılmalıdır. Aerosolize ribavirin şu anda bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda RSV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmaktadır, ancak bu endikasyon için henüz ruhsat verilmemektedir (72).



## **2.11. Korunma**

### **2.11.1 Anne sütü ile beslenme**

Anne sütü ile beslenme ve RSV enfeksiyonları ilişkisi birçok çalışmada irdelenmiştir. Bu çalışmalarda anne sütü ile beslenen bebeklerin hastalığı daha hafif geçirdikleri ve ağır hastalığa yakalanma risklerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (115) (116).

Kolostrum ve anne sütü, IgG ve IgA antikorları ve RSV' ye karşı nötralizan antikorlar içeriyor olmasının yanında, barındırdığı diğer karma fonksiyonlu birleşenleri vasıtasıyla muhtemelen sindirim sırasında viral, bakteriyel ve diğer enfeksiyöz ajanların da inhibe edilmesini sağlamaktadır. Anne sütünün RSV enfeksiyonlarından korunmadaki rolünün iyi tanımlanmış olmasına rağmen, bu etkinin görülmesi için gerekli emzirme süresi net değildir (72).

Sağlıklı term bebeklerde ASYE ilişkili hastane yatışı ve emzirmenin irdelendiği bir meta-analiz çalışmasında incelenen 33 çalışmanın 22'sinde emzirmenin hastane yatışını azalttığı saptanmıştır. Anne sütü almayan bebeklere kıyasla, en az 4 ay anne sütü alan bebeklerin 3 kat daha az hastane yatış gereksinimi gösterdiği saptanmıştır (115).

Bu çalışmalar neticesinde, ilk 4 ay sadece anne sütü ile beslenme sağlanarak, bir yaş altı bebeklerin hastane yatışlarının %56'sının azaltılabileceği düşünülmektedir (72).

Dünya Sağlık Örgütü ilk ay sadece anne sütü ile beslenmeyi önermektedir (117).

### **2.11.2 Enfeksiyon Kontrol Önlemleri**

Respiratuvar sinsisyal virüsün çocuklar ve sütçocukları arasında yayılması ve salgınlar oluşturması primer temel enfeksiyon kontrol yöntemleri ile tamamen engellenemese de sıklığının azaltılabileceği açıktır.

Evdeki enfeksiyon kontrol prosedürleri, sık el yıkama ve el dezenfektanlarının kullanımı ile etkin el hijyeni uygulamalarını kullanarak RSV'nin yayılmasının kesilmesine odaklanmalıdır (118).

Eller görünür şekilde kirli değilse alkol bazlı dezenfektanlar ile temizlik yeterli olmaktadır. Alkol bazlı dezenfektanların kullanımı ile okullarda ve hastanelerde solunum yolu enfeksiyonları ve ishal sıklığında azalma kaydedilmiştir (119).

Tıbbi ortamlarda, nozokomiyal RSV enfeksiyonlarının engellenmesinde enfeksiyon kontrol prosedürleri hayati önem taşımaktadır. Hastanede ciddi RSV enfeksiyonu riski yüksek olan popülasyonun sıklığı nedeniyle, nozokomiyal RSV enfeksiyonları ciddi bir maliyete neden olmaktadır ve daha önemlisi ciddi etik problemler doğurmaktadır (72).

Respiratuvar sinsisyal virüs salgınlarında, hastane içi RSV enfeksiyonunun yayılma riski yüksektir ve tanınmazlarsa, morbiditenin artmasına ve hastanede yatış süresinin uzamasına neden olur. Yenidoğan yoğun bakım, transplantasyon ünitelerinde, RSV salgınları çok daha kötü sonuçlar verebilmekte ve ciddi mortalite nedeni olabilmektedir (120) (121).

Respiratuvar sinsisyal virüs genellikle hasta odasına hastane personeli, aileler veya hafif ÜSVE şikâyeti olan bir ziyaretçi aracılığı ile taşınır. Mevsimsel RSV salgınları esnasında hastanedeki RSV vakalarının analiz edildiği birçok çalışmada genetik olarak farklı RSV alt tipleri saptanmıştır (122).

Bu bilgiler ışığında, standart hijyen kurallarına uyulması, hastane personeli, hasta yakınları ve ziyaretçilere eğitim verilmesi, yakın zamanda enfeksiyon geçirmiş kişilerin refakatçi veya ziyaretçi olarak kliniğe kabul edilmemesi RSV enfeksiyonlarının yayılımının engellemesinde önemli katkılar sağlayacaktır.

### **2.11.3 Profilaksi**

Anne kaynaklı nötralizan RSV antikorların özellikle 6 ay altındaki çocuklarda enfeksiyon şiddetini ve sıklığını azalttığına anlaşıldığından RSV enfeksiyonlarına karşı immun profilaksi gündeme gelmiştir. Ayrıca RSV ile oluşan tekrarlayan enfeksiyonların şiddetinin primer enfeksiyon şiddetinden az olması da profilaksinin etkin olabileceği fikrini pekiştirmiştir. Bu gözlemlerin ardından yüksek riskli bebeklerde RSV enfeksiyonlarını engellemek amacıyla standart intravenöz immünglobülin ile immünoprofilaksi çalışmaları başlamıştır. Fakat standart intravenöz immünglobülin ile yapılan denemeler muhtemelen yeterli serum nötralizan antikor düzeylerinin sağlanamaması nedeniyle başarılı olamamıştır (72).

Sonraki yıllarda RSV hiperimmünglobülin (RSV-IVIG) ile yapılan çalışmalarda RSV-IVIG alıcıları ile kontrol grubu arasında hastanede kalış oranında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu çalışmalar sonrasında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından, bronkopulmoner displazi olan veya 35. gestasyon haftasından erken doğmuş olan 24 aydan küçük çocuklarda RSV ilişkili ciddi alt solunum yolu enfeksiyonlarının engellenmesi için RSV-IVIG kullanımı lisanslandırılmıştır (123).

Doğumsal kalp hastalarında RSV-IVIG kullanımının tekrarlayan intravenöz yol ihtiyacına neden olması, plazma kaynaklı olması nedeniyle bulaşıcı hastalık ve enfeksiyon riski oluşturmasının yanında; canlı aşı uygulamalarının etkinliğini etkilenmesi gibi ciddi yan etkilerinin olduğu anlaşılmıştır.

1998'de FDA, RSV F glikoproteinde oldukça korunmuş bir epitopu hedefleyen bir monoklonal anti-RSV antikor preparatı olan palivizumabı lisanslamıştır. Palivizumab, poliklonal immünglobülinde 50 ila 100 kat daha etkili bulunmuş, bununla birlikte küçük bebeklere büyük intravenöz dozda gamaglobülini uygulama zorluklarını ve yan etkilerin çoğunu azaltmıştır (124).

Profilaktik palivizumab verilen bebeklerde RSV hastalığına bağlı yatış oranında, plasebo grubu ile kıyaslandığında yaklaşık %50 oranında azalma sağlandığı çeşitli çalışmalarla doğrulanmıştır. Farklı alt gruplarda, RSV hastaneye yatış oranlarının azalması eşlik eden kronik hastalık durumuyla ilişkili olarak %39 ila 78 arasında değişmektedir (78) (125).

Respiratuvar sinsisyal virüse karşı nötralizan monoklonal antikorların viral çoğalma döngüsünü durdurması, viral hücre füzyonunun inhibisyonu yoluyla ortaya çıkmaktadır. F proteininin hedef hücre reseptörü ile etkileşime girme kabiliyetini engellemez ancak viral transkripsiyonun meydana gelmesi engellenir. Bu durum, antikorların virüs ile hücre kaynaşmasını engellediğini, muhtemelen bağlandıktan sonra F proteininde konformasyonel değişikliklerin gelişmesini inhibe ettiğini düşündürmektedir (126).

Palivizumab, erken doğum öyküsü (<35 haftalık gebelik) veya hemodinamik olarak önemli doğumsal kalp hastalığı olan, bronkopulmoner displazili (BPD) çocuklarda RSV ilişkili alt solunum yolu hastalığının riskini azaltmak için lisanslı tek üründür. Palivizumab ayda bir kez 15 mg / kg'lık bir dozda intramüsküler olarak verilir. Birleşik Devletlerin çoğu bölgesi için, aylık profilaksi Kasım ayında başlamalıdır (127).

Amerikan Pediatri Akademisi; gebelik haftalarına, doğum sonrası yaşlarına, temel koşulların şiddetine, yeni medikal tedaviye olan gereksinimine ve diğer risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak yüksek riskli çocuk alt gruplarına farklı zaman dönemlerinde profilaksi önermektedir. Palivizumab ile profilaksi, kronik akciğer hastalığı olan çocuklarda RSV mevsiminin başlangıcından itibaren 6 ay içinde, 28. GH' den önce doğan bebeklerde ilk RSV sezonu sırasında ve 29. ve 32. GH arasında doğan bebeklerde ise RSV sezonu esnasında yaşları altı aydan düşük ise önerilmektedir. Gestasyon haftaları 32 ve 35 arasında olan bebeklerde ise RSV sezonu sırasında yaşları 3 aydan küçük ise veya RSV sezonu içerisine doğdularsa uygulanmalıdır. Ayrıca hemodinamik olarak anlamlı kalp hastalığı olan bebeklere de profilaksi önerilmektedir. Palivizumab ile profilaksi sezon başlangıcında başlanmalı ve RSV sezonu süresince devam ettirilmelidir. Genellikle 5 aylık tedaviden uzun tedavi önerilmemektedir (127) (128).

Türk Neonatoloji Derneği (TND) 2014 profilaksi önerileri (129):

Palivizumab ekim ve mart ayları arasında kabul edilen RSV sezonu boyunca 1 ay aralarla bir hasta için en fazla 5 doz uygulanmalıdır.

#### ❖ ***Prematürel;***

Gebelik yaşı 29 0/7 haftadan küçük veya gebelik yaşına bakılmaksızın doğum tartısı 1000 g altında olan ve RSV sezonu başlangıcında 12 aydan (kronolojik) küçük tüm preterm bebekler.

#### ❖ ***Kronik Akciğer Hastalığı olan Preterm bebekler;***

- Gebelik yaşı 32 0/7 haftadan küçük olup, en az 28 gün veya daha uzun süre %21'den daha fazla oksijen tedavisi almış olan preterm bebeklere, RSV sezonu başlangıcında kronolojik yaşları 12 ayın altında ise profilaksi verilir.
- Respiratuvar sinsisyal virüs sezonu başlangıcından 6 ay öncesine kadar steroid, bronkodilatatör veya ek oksijen alan preterm bebeklere, hayatın ikinci yılında da profilaksi verilir.

#### ❖ ***Hemodinamik anlamlı doğumsal kalp hastalığı olan bebekler;***

- Konjestif kalp yetmezliği için tıbbi tedavi alan, kardiyak cerrahi gereken asiyanotik doğumsal kalp hastalıkları olan bebekler ile orta veya ağır derecede

pulmoner hipertansiyonu olan 1 yaştan küçük bebeklere RSV sezonunda palivizumab profilaksisi önerilir.

- Palivizumab profilaksisi endikasyonu varken kardiyopulmoner bypass ile opere edilen (açık kalp ameliyatı olan) olgularda postoperatif bir doz palivizumab uygundur.
- Siyanotik doğumsal kalp hastalığı olan bebeklere verilecek profilaksi kararı pediatrik kardiyologlar ile tartışılarak alınır.

TND önerileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Durum	RSV sezonu başlangıcında kronolojik yaş	
	<12 ay	12-24ay
Prematüre<29hafta	<b>Proflaksi uygula</b>	Hayır
Doğum ağırlığı <1000g	<b>Proflaksi uygula</b>	Hayır
KAH**	<b>Proflaksi uygula</b>	Hayır
KAH son 6 ayda tedavi***	<b>Proflaksi uygula</b>	<b>Proflaksi uygula</b>
Hem odinamik bozukluk olan KKH*	<b>Proflaksi uygula</b>	Hayır

\* Hemodinamik sorun yaratan- tedavi gerektiren KKH (Konjenital kalp hastalığı), pulmoner hipertansiyon, kardiomyopati

\*\* KAH= (Kronik Akciğer Hastalığı) <32hafta>28 gün>%21 O2 gereksinimi

\*\*\*Steroid, oksijen, bronkodilatör , diüretik tedavisi son 6 ayda almakta ise KAH olan bebek ikinci sezon profilaksi almalıdır.

\*\*\*\*RSV enfeksiyonu geçiren adayın sezon içinde devam dozları yapılmıyor.

\*\*\*\*\*Proflaksi aday olarak belirlenmiş bebek sezon içinde yaş kriterini geçse de 5 doz tamamlanır.

\*\*\*\*\* Salgında yenidoğan yoğun bakım da yatan risk grubundaki yenidoğanlara profilaksi yapılması opsiyoneldir.

**Tablo 2. Türk Neonatoloji Derneği Palivizumab profilaksi önerileri (129).**

#### 2.11.4 Aşı Geliştirme Çalışmaları

Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonu olan bebeklerin iyileşme oranlarında son yıllarda büyük bir gelişme görülmesine rağmen, RSV'nin her yıl empoze ettiği sağlık bakım yükü hem çocuklar hem de yetişkinler arasında dikkat çekmektedir. Palivizumab ile yapılan profilaksi, yüksek riskli bebekler ve gençler arasında RSV hastaneye yatış oranını düşürmektedir. Ancak hastanede yatan küçük çocukların büyük çoğunluğunda palivizumab kullanımını gerektirecek risk faktörleri bulunmamaktadır. Bu nedenle, profilaksi, RSV hastalığının genel yükü üzerinde ılımlı bir etkiye sahip olursa da RSV ilişkili medikal

bakım yükünü özellikle aktif bağışıklama çalışmaları düşürecektir. Bununla birlikte, RSV enfeksiyonunun bazı özellikleri, aşı geliştirilmesinde zorluklara neden olmaktadır (72).

İlk RSV aşısı geliştirme çalışmaları negatif etkiyle sonuçlanmıştır. Alüminyumla çökertilen formaline inaktive aşı (FI-RSV) ile yapılan ilk RSV aşısı denemelerinde, beklenmedik şekilde aşılanan grupta doğal olarak enfekte olduklarında, artmış hastalık şiddeti saptanmıştır. Bu talihsiz sonuçların ardından, hastalığın immünolojisinin anlaşılmasına yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Bu çalışmalar neticesinde önerilen başarılı aşı hem CD 4+ hem de sitotoksik lenfositleri ile dengeli bir bağışıklık tepkisi uyandırmalıdır (130).

Etkili ve güvenli bir aşı geliştirilmesi için birçok engel vardır. Aday aşuları test etmek için insanlarda etkiye güvenilir, yeterli ve öngörücü bir model bulunmaması önemli bir engeli oluşturmaktadır. Bir başka önemli klinik problem ise hastalığın en şiddetli geçirildiği postnatal ilk haftalarda aşının uygulanması gerekliliğidir. Yenidoğan döneminde canlı virüslerle aşılama konusunda az deneyim vardır ve maternal antikor mevcut olduğunda ön görülemeyen etkiler ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, hamile kadınlar aşılarla iyi cevap verirler ve bu sırada anne antikorlarının plasental aktarımını sağlarlar. Üçüncü trimesterde maternal aşılama, bebekler için hayatın erken dönemlerinde koruma sağlamak için potansiyel bir yaklaşım olabilir (131) (72).

### 3.GEREÇ ve YÖNTEMLER

#### 3.1 Hasta Grubunun Oluşturulması, Hastaların Tanımlanması ve Örneklerin Toplanması

Çalışmamıza, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı akademik kurullarından onay alınarak başlanılmıştır. İlgili akademik kurul onaylarının ardından etik kurul onayı alınmıştır.

Ocak 2016-Nisan 2016 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı servisine doğum yapması ön görülerek yatırılan hastalarla ve İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı acil polikliniğine başvuran hastalara doğum öncesi çalışma ayrıntılı olarak anlatıldı. Doğum öncesinde görüşülebilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden ailelerden yazılı onam alındı. Aile iletişim bilgileri, bebek gestasyon haftası, doğum şekli, ailenin çocuk sayısı, okula giden kardeş sayısı, evde yaşayan kişi sayısı, ailede sigara içen kişi olup olmadığı ve varsa kaç kişi olduğu anne / baba ile görüşülerek ilgili formlara kayıt edildi.

Annelerden doğum öncesi, damar yolu açılırken 2 ml kan örneği separatör jel içeren sarı renkli biyokimya tüplerine alındı. Bebek kan örnekleri ise doğumdan hemen sonra umbilikal kord aracılığı ile elde edildi. Umbilikal kord aracılığı ile alınan 2 mL kan örneği separatör jel içeren sarı renkli biyokimya tüplerine alındı. Alınan kan örnekleri hızlıca 3000-3500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Daha sonra örnekler, çalışılncaya kadar  $-70^{\circ}\text{C}$ ' de saklandı.

Doğumdan 6 ay sonra, ailelere iletişim bilgileri aracılığı ile ulaşılmaya çalışıldı. Ulaşılabilen ailelere randevu verildi. Randevuya gelen ailelere bebeğin beslenme şekli, anne sütü alma durumu, mama kullanım durumu ve hastaneye başvurmasını gerektirecek hastalık geçirip geçirmediği soruldu, ilgili forma kayıt edildi. Ailelere akut bronşiyolit klinik bulguları, 'Çocuklarda Bronşiyolit Tanı ve Yönetimi: NICE rehberi' klinik bulguları ayrıntılı olarak anlatıldı (132). Bebeklerin geçtiğimiz altı ay içerisinde nebuler tedavi alma öyküsü soruldu ve not edildi. Bebeklerden 2 mL kan örneği separatör jel içeren sarı renkli biyokimya tüplerine alındı. Alınan kan örnekleri hızlıca 3000-3500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Daha sonra örnekler, çalışılncaya kadar  $-70^{\circ}\text{C}$ ' de saklandı.

37+ 0/7 –38+6/ gestasyon haftası arasında doğan bebekler *erken term*, 39+0/7-40+6/7 gestasyon haftaları arasında doğan bebekler *full (tam) term*, 41+ 0/7-41+6/7 gestasyon haftası arasında doğan bebekler *geç term* olarak tanımlandılar (133).

Bebekler doğum tartılarına göre *small for gestational age (SGA)*, *appropriate for gestational age (AGA)* ve *large for gestational age (LGA)* olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Doğum ağırlığı, fetal doğum ağırlığı persantillerine göre 10 persantil altında olan bebekler SGA, 10-90 persantil arasında olan bebekler AGA ve 90 persantil üstü olan bebekler ise LGA olarak tanımlandı (134).

## 3.2 Serum Örneklerinde RSV Antikor Düzeylerinin Saptanması


Çalışmamızda serum örneklerinde anti-RSV Ig G düzeyleri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı'nda ELISA yöntemi ile belirlendi. ELISA testi, Serion ELISA classic (Viron/Serion, Almanya, Katalog no: 13.13/09-1) kiti kullanılarak Triturus (Grifols, İspanya, Seri no: 053-195-1484) cihazında otomatik olarak yapıldı.

### 3.2.1 Kit İçeriği

1. Mikroplak: RSV spesifik antijen ile kaplı her biri 8 mikro kuyucuk olan 12 stripten oluşmaktadır. Stripler, mikroplağın üst yatay bölümünde 1'den 12'ye kadar numaralandırılmıştır. Mikroplak sağ dikey bölümü ise A'dan H'ye kadar sıralanmıştır. Böylece kuyucukların yerleri A1-A12, B1-B12,.....H1-H12 olarak belirlenmiştir (Resim).
2. Standart serum: Proteinli fosfat tamponu içerisinde hazırlanmış olan HBsAg, anti-HCV, anti-HIV negatif ve anti-RSV Ig G pozitif insan serumudur (Optik dansitometre; 0.45-1.53). Koruyucu olarak <%0.1 sodyumazid, renklendirici Amaranth O içermektedir.
3. Negatif kontrol serumu: Proteinli fosfat tamponu içerisinde hazırlanmış olan HBsAg, anti-HCV, anti-HIV negatif ve anti-RSV Ig G negatif insan serumudur. Koruyucu olarak <%0.1 sodyumazid, renklendirici olarak Lissamin Green V içermektedir.



4. Enzim konjüгат: Alkalen fosfataz ile konjü ге anti-human IgG'dir. Protein stabilizasyon solüsyonu içerisinde stabilize edilmiştir. Koruyucu olarak %0.01 metilisotiazolon, %0.01bromnitrodioksan içermektedir.
5. Yıkama solüsyonu: Tween 20 ve 30 mM Tris /HCl ile hazırlanmış ve pH'ı 7.4 olan sodyum klorid solüsyonudur. Koruyucu olarak <%0.1 sodyumazid içermektedir.
6. Dilüsyon buffer: Protein ile stabilize edilmiş, Tween 20 içeren fosfat tamponudur. Koruyucu olarak <%0.1 sodyumazid, renklendirici olarak 0.01 g/L bromphenol blue içermektedir.
7. Stop solüsyonu: <0.1 N sodyum hidroksit ve 40mM EDTA içermektedir.
8. Sübstrat: Çözücü tampon içerisinde para-nitrofenilfosfat ile hazırlanmıştır. Koruyucu olarak <%0.1 sodyumazid içermektedir.
9. Standart eğri ve değerlendirme tablosu.
10. Kalite kontrol sertifikası (Şekil 8).

SERION ELISA classic ESR113G		RESP.SYNCYTIAL VIRUS IgG		SAF.BN						
<b>Qualitätskontrollzertifikat / Quality Control Certificate</b>										
Kitcharge / Lot	SAF.BN	23.01.2015								
Verw. Bis / Exp.	2016-11	Prüfdatum /								
		Date of control								
<b>Verwendete Reagenzien / Reagents used</b>	<b>Lot</b>	<b>Standard</b>		<b>Standard Kurve / Standard curve</b>						
Teststreifen / Antigen coated strips	SLE.BZ	Ref.- Werte / Ref. Values	Gültigkeitsbereich / Validity Range	Parameter A 0,021						
Standardserum / Standard serum	SAF.BM	OD 0,90	OD 0,45 - 1,53	B 1,104						
Negativ Kontrolle / Negative control	SAF.BL			C 3,581						
Konjugat / Conjugate	SKE.BV+++	Units 23,8 U/ml		D 2,285						
<b>Quantifizierungsgrenzen / Limits of quantification</b>		U/ml	2 - 200							
<b>Grenzwertbereich / Borderline range</b>		U/ml	10 - 15							
<b>OD Bereich / OD Range 405 nm, Standardserum / Standard serum</b>										
0,45 - 0,50	0,51 - 0,55	0,56 - 0,61	0,62 - 0,67	0,68 - 0,72	0,73 - 0,78	0,79 - 0,83	0,84 - 0,89	0,90	U/ml	Interpretation
< 0,24	< 0,27	< 0,30	< 0,33	< 0,36	< 0,39	< 0,41	< 0,44	< 0,46	< 10,0	neg
0,24 - 0,34	0,27 - 0,38	0,30 - 0,42	0,33 - 0,46	0,36 - 0,50	0,39 - 0,54	0,41 - 0,59	0,44 - 0,63	0,46 - 0,65	10,0 - 15,0	gw / borderline
> 0,34	> 0,38	> 0,42	> 0,46	> 0,50	> 0,54	> 0,59	> 0,63	> 0,65	> 15,0	pos
<b>OD Bereich / OD Range 405 nm, Standardserum / Standard serum</b>										
U/ml	0,90	0,91 - 0,98	0,99 - 1,06	1,07 - 1,14	1,15 - 1,22	1,23 - 1,29	1,30 - 1,37	1,38 - 1,45	1,46 - 1,53	Interpretation
< 10,0	< 0,46	< 0,48	< 0,52	< 0,56	< 0,60	< 0,64	< 0,68	< 0,72	< 0,76	neg
10,0 - 15,0	0,46 - 0,65	0,46 - 0,68	0,52 - 0,74	0,56 - 0,80	0,60 - 0,85	0,64 - 0,91	0,68 - 0,97	0,72 - 1,02	0,76 - 1,08	gw / borderline
> 15,0	> 0,65	> 0,68	> 0,74	> 0,80	> 0,85	> 0,91	> 0,97	> 1,02	> 1,08	pos
Formeln für spezielle Auswertesysteme Special case formulas	OD = 0,718 x MV(STD) entspricht oberem cut-off/ corresponds to upper cut-off	15	Institut Virion\Serion GmbH							
	OD = 0,516 x MV(STD) entspricht unterem cut-off/ corresponds to lower cut-off	10	Friedrich-Bergius-Ring 19							
	Concentration= exp(3,581-ln(2,264/(MV(Sample) x 0,9/ MV(STD)-0,021)-1)/1,104)		D-97076 Würzburg							

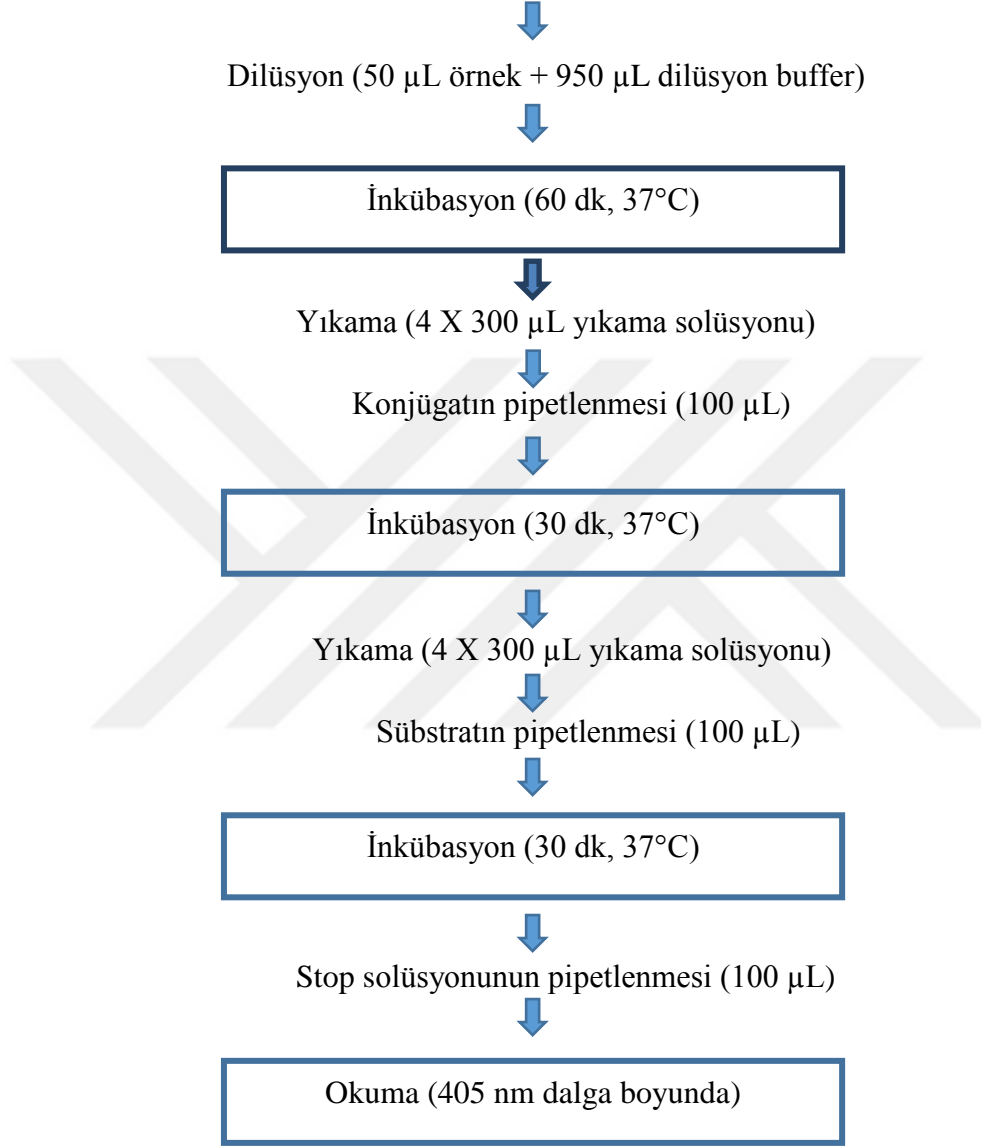
**Şekil 8. Kalite kontrol sertifikası (SERION ELISA classic ESR113G RESP.SYNCYTIAL VIRUS IgG).**

### 3.2.2 Örneklerin Hazırlanması

Serum örnekleri testi çalışmaya başlamadan bir gün önce -70°C'den, +4°C'ye çıkarılarak çözdürüldü. Çalışmaya başlarken de oda sıcaklığına alındı ve herhangi bir termal inaktivasyon işlemi uygulanmadı.

### 3.2.3 Test Prosedürünün hazırlanması

Üretici firmanın önerdiği test çalışma prosedürü *Triturus* cihazında aşağıdaki şekilde programlandı:



### 3.2.4 Kit Reaktiflerinin Hazırlanması

Çalışma öncesinde tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Tüm reaktifler kit prospektüsüne uygun olarak aşağıdaki hazırlık işlemlerinden geçirildi.

*Standart serum:* Kit içerisinde kullanıma hazır bulunduğu için çalışma öncesi herhangi bir işlem uygulanmadı.

*Negatif kontrol serumu:* Kit içerisinde kullanıma hazır bulunduğu için çalışma öncesi herhangi bir işlem uygulanmadı.

*Enzim konjüгат:* Kit içerisinde kullanıma hazır bulunduğu için çalışma öncesi herhangi bir işlem uygulanmadı.

*Konsantre yıkama solüsyonu:* Konsantre hazırlanmış yıkama solüsyonu (33.3 mL), üretici firmanın talimatları doğrultusunda, kit içerisindeki dilüsyon buffer ile son volüm 1000 mL olacak şekilde sulandırıldı.

*Dilüsyon Buffer:* Kit içerisinde kullanıma hazır bulunduğu için çalışma öncesi herhangi bir işlem uygulanmadı.

*Stop solüsyonu:* Kit içerisinde kullanıma hazır bulunduğu için çalışma öncesi herhangi bir işlem uygulanmadı.

*Süstrat:* Kit içerisinde kullanıma hazır bulunduğu için çalışma öncesi herhangi bir işlem uygulanmadı.

### **3.2.5 Serum Örneklerinin Dilüsyonu**

Teste başlamadan önce serum örnekleri dilüsyon buffer ile kit prosedüründe belirtildiği şekilde 1/2000 oranında sulandırıldı. Bu oranı elde etmek için iki aşamalı sulandırma yapıldı. Birinci sulandırma için 10 µL serum örneğine 1000 µL dilüsyon buffer manuel olarak eklendi. Bu şekilde sulandırılmış serum örnekleri cihazın rakına yerleştirildi. İkinci sulandırma *Triturus* cihazında programlandığı gibi yapıldı.

### **3.2.6 Testin Çalışması**

Raka dizilen sulandırılmış serum örnekleri cihaza yerleştirildi. Mikroplak, alüminyum kaptan çıkarılarak cihaza yerleştirildi. Hasta örnekleri ve kontrol serumları *Triturus* analizöründe aşağıdaki şekilde yerleri tanımlanarak cihaza yerleştirildi.

Kuyucuk	Dağıtım
A1	Blank
B1	Negatif kontrol
C1	Standart serum
D1	Standart serum
E1	Hasta örneği 1....
F1	Hasta örneği 2....

**Tablo 3. Çalışması sırasında, örneklerin analizördeki yerleşimi.**

Diğer reaktifler de analizörde yerleri tanımlanarak cihaza yerleştirildi. Tüm yerleştirmeler ve test prosedürü bir kez daha kontrol edilerek cihaz çalıştırıldı. Çalışma sonunda blank, kontrol serumları ve hasta örnekleri için elde edilen optik dansimetre (OD) değerleri “Serion activity 11” programına elle girildi. Programın standart eğrisi için kalite kontrol sertifikasındaki değerler kullanıldı (Tablo 3). Referans OD değeri (RV) sertifikada verildiği gibi 0.90 olarak girildi.

	Parametre
A	0.021
B	1.104
C	3.581
D	2.285

**Tablo 4. Standart eğri parametreleri.**

Serion activity 11 programından hasta sonuçları, IU/mL olarak kantitatif olarak elde edilmiştir (Şekil 8). Bu program, kantitatif ölçümleri sertifikada verilen cut-off değerlerine göre negatif, ara değer ve pozitif olarak yorumlamıştır (Tablo 4).

<b>Sonuç (IU/mL)</b>	<b>Yorum</b>
<10.0	Negatif
10.0-15.0	Ara Değer
>15.0	Pozitif

**Tablo 5. Sonuçların yorumlanması.**

### **3.3 İstatistiksel Analiz**

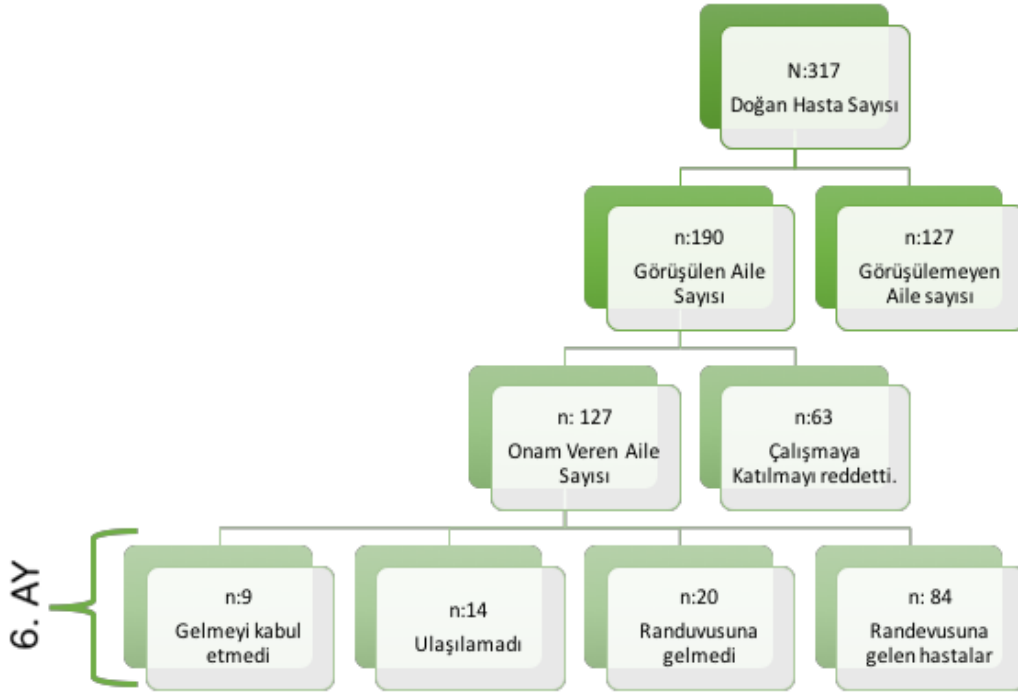
Veriler Microsoft Excel programında tablo haline getirildi ve istatistiksel değerlendirmeler *SPSS Statistics for Windows 20.0* istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. İki den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler dağılım yapısına göre ortalama  $\pm$  standart sapma ya da medyan (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise n ve yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanıldı. Elde edilen p değeri eğer 0.05'ten küçük ise sonuç anlamlı, büyük ise sonuç anlamsız olarak kabul edildi. Nicel değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi.

### **3.4 Etik Kurul Onayı**

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar etik Kurulu 11.12.2015 tarih ve 21 sayılı toplantısında görüşülerek, etik olarak uygun bulunmuştur (2015/ 1816).

## 4. BULGULAR

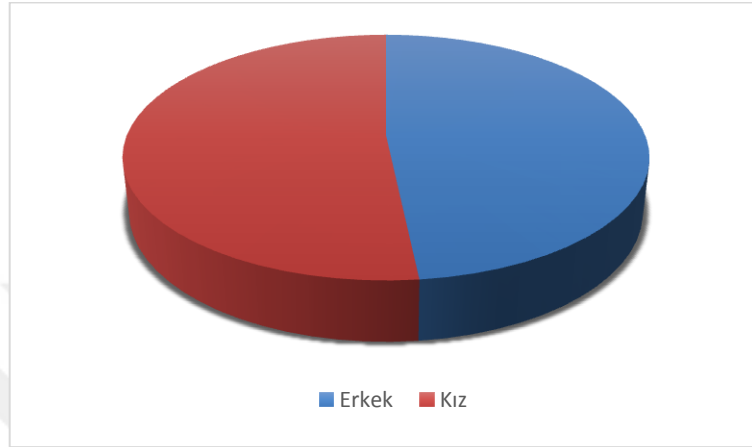
İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Ocak 2016-Nisan 2016 tarihleri arasında zamanında doğum yapan 317 aileden 190'ı ile görüşüldü. Görüşülen ailelerin 127'si çalışmaya katılmayı kabul etti. Doğumdan 6. ay geçtikten sonra ailelerin 113'üne iletişim bilgileri aracılığı ile ulaşılabildi. Ulaşılan ailelerin 9 tanesi kontrole gelmeyi reddetti, 104 aileye randevu verildi. Randevu verilen ailelerden 84'ü 6. ayda kontrole geldi (Tablo 8).



Şekil 8. Çalışma grubunun oluşmasının şematik olarak gösterilmesi.

Çalışmamıza katılmayı kabul eden annelerin %52'si 30 yaş altında, %48'i 30 yaş üstünde idi. Olgularımızın %20.5'i normal spontan vajinal doğum ile yapmış ve %79.5'i ise sezaryen doğum ile doğurtulmuşlardı. Annelerin %50.4'ünün gravidası 0-2 arasında, %38.7'sinin gravidası 3-4, %11.8'inin gravidası ise 4'ten büyük idi.

Bebeklerin %52.2'si kız, %48.8'i erkek idi (Şekil 9). Olguların %56.7'si erken term, %37'si tam term (full term), %6.3'ü geç term idi. Olguların %6.3'ü SGA, %73.2 AGA ve %20.5'i LGA idi. Olguların %64.4'ü ilk 6 ay sadece anne sütü almışlardı. Olguların %28.5'inde yaşamlarının ilk 6 ayında bronşiyolit benzeri hastalık geçirme öyküsü mevcuttu.



**Şekil 9. Olguların cinsiyet dağılımı.**

Evde yaşayan birey sayısı çalışma grubundaki ailelerin %67.7'sinde 4'ün altında, %26.8'inde 4-6 arasında, %5.5'inde ise 6'nın üzerinde idi. Bebeklerin %65.4'ünün 2'nin altında, %29.1'inin 2 ile 4 arasında, %5.5'inin 4 üzerinde yaşayan kardeşi vardı. Olguların %92.9'unun 2'den az okula giden kardeşi, %7.1'inin 2'den fazla okula giden kardeşi vardı.

Olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Anti-RSV IgG antikorları, çalışma grubundaki annelerin %61.5'inde pozitif, %3.1'inde borderline, %35.4'ünde negatif saptandı. Doğumda anti-RSV IgG antikorları bebeklerin %46.5'inde pozitif, %7.8'inde borderline, %45.7'ünde negatif bulundu. Altıncı ay kontrolünde anti-RSV IgG antikorları bebeklerin tamamında negatif saptandı (Tablo 4).

**Tablo 6. Olguların sosyodemografik özellikleri.**

<b>Anne Yaşı</b> <25 25-30 >30	18 (14,2) 48 (37,8) 61 (48)
<b>Gravida sayısı</b> 0-2 2-4 >4	64 (50,4) 48 (37,8) 15 (11,8)
<b>Cinsiyet (erkek, n, %)</b>	62 (48,8)
<b>Doğum şekli</b> C/S (n, %) NSD (n, %)	101 (79,5) 26 (20,5)
<b>Gestasyon haftası</b> Erken Term Term Geç Term	72 (56,7) 47 (37) 8 (6,3)
<b>Evde Yaşan Birey Sayısı</b> 4 4-6 6 üstü	86 (67,7) 34 (26,8) 7 (5,5)
<b>Sigara İçen Birey varlığı (n, %)</b>	66 (52)
<b>Doğum Ağırlığı</b> SGA AGA LGA	8 (6,3) 93 (73,2) 26 (20,5)
<b>Kardeş Sayısı</b> 0-2 2-4 4 Üstü	83 (65,4) 37 (29,1) 7 (5,5)
<b>Okula Giden Kardeş Sayısı</b> 0-2 2-4 4 Üstü	118 (92,9) 9 (7,1) 0
<b>Beslenme</b> 6 ay SAS İlk 6 ay AS + mama	78 (61,4) 49 (38,6)
<b>Bronşiyolit Geçirme Öyküsü</b> Var Yok	24 (28,5) 60 (71,5)



**Tablo 4. Anne ve bebeklerin Anti-RSV antikor pozitiflik oranları.**

<b>Anne RSV Düzeyi</b>	
Pozitif	78 (%61.5)
Borderline	4 (%3.1)
Negatif	45 (%35.4)
<b>Bebeklerin RSV düzeyi (0.ay)</b>	
Pozitif	59 (%46.5)
Borderline	10 (%7.9)
Negatif	58 (%45.7)
<b>Bebeklerin RSV düzeyi (6.ay)</b>	
Pozitif	0
Borderline	0
Negatif	84 (%100)

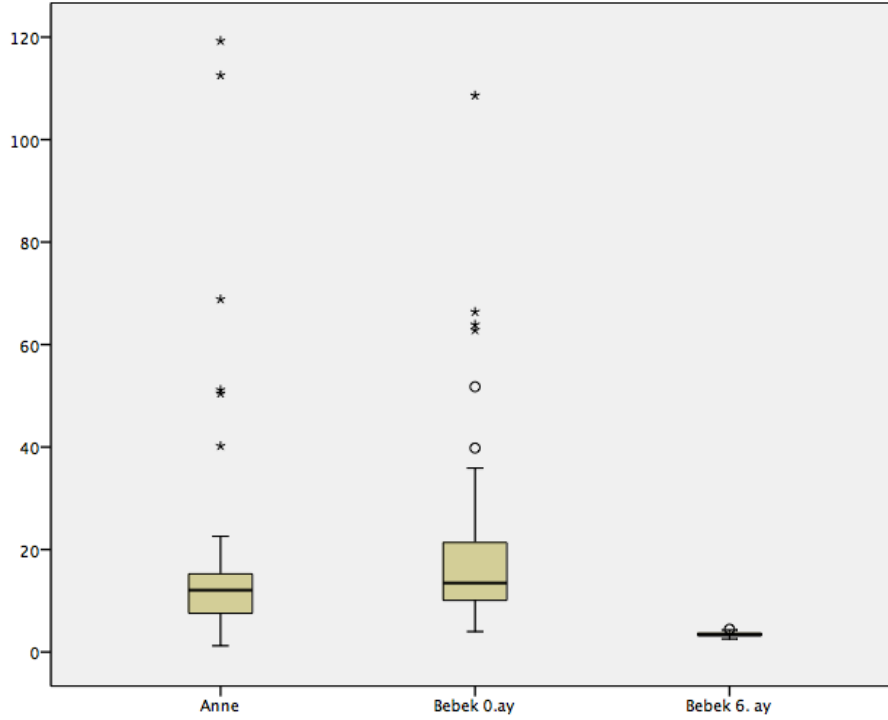
Çalışma grubundaki annelerin anti-RSV IgG antikor düzeyleri ortancası 12.08 (1.21-119.27) olarak saptandı. Bebeklerin doğumdaki anti-RSV IgG antikor düzey ortancaları 13.78 (3.99-108.6) saptandı. Bebeklerin 6. ayda anti-RSV IgG antikor düzey ortancaları 3.41 (2.56-4.46) saptandı (Tablo 5).

**Tablo 7. Anne ve bebeklerin anti-RSV IgG antikor düzey ortancaları.**

<b>Annenin RSV düzeyi (ortanca, aralık)</b>	12.08 (1.21-119.27)
<b>Bebegin RSV düzeyi (ortanca, aralık)</b>	
0.ay	13.78 (3.99-108.6)
6.ay	3.41 (2.56-4.46)

Annelerin anti-RSV IgG antikor düzeyleri ile bebeklerin 0. ve 6. ay anti-RSV IgG antikor seviyeleri Şekil 10'da gösterilmiştir.

Bebeklerin doğumdaki anti-RSV IgG düzeylerini etkileyebileceği düşünülen, anne yaşı, gravida sayısı, cinsiyet, doğum şekli, gestasyon haftası değişkenlerine göre hastalar gruplandırıldı ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Borderline antikor seviyesi saptanan olgular negatif kabul edildi. Çalışma grubunda anne yaşı, gravida sayısı, cinsiyet, doğum şekli, gestasyon haftasının bebeklerin doğum anti-RSV IgG düzeylerine etkilerinin olmadığı saptandı (Tablo 6).



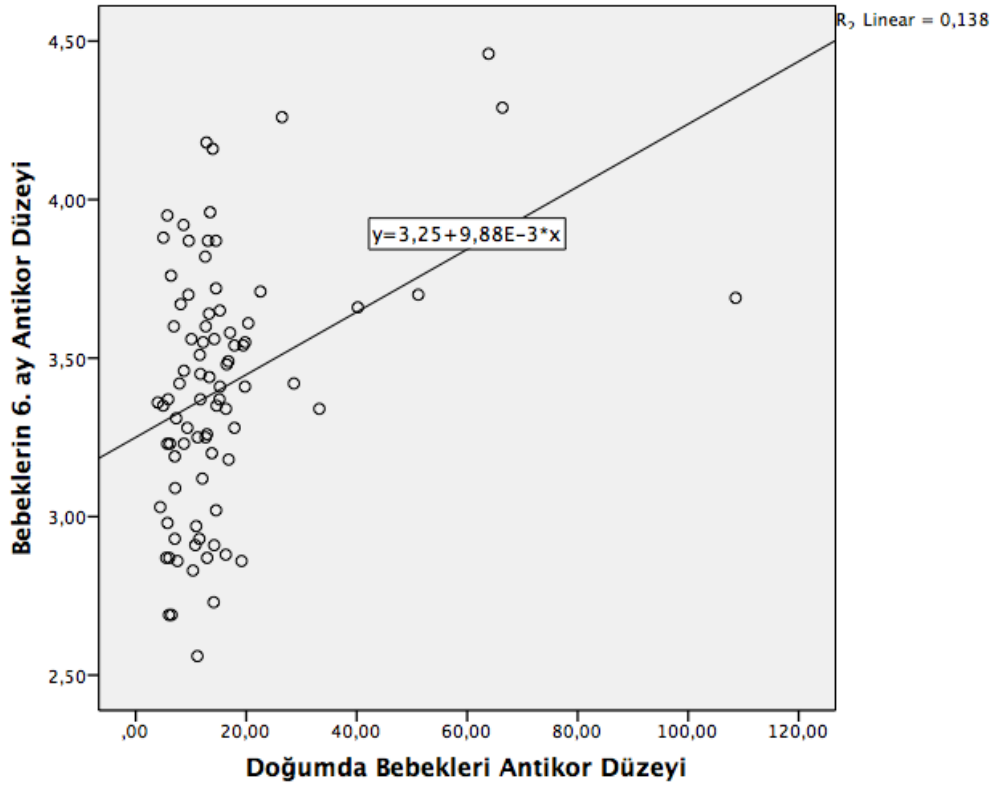
**Şekil 10. Çalışma grubundaki annelerin anti-RSV IgG antikor düzeyleri ile bebeklerin 0. ve 6. ay anti-RSV IgG antikor seviyeleri.**

**Tablo 8. Anne yaşı, gravida, cinsiyet, doğum şekli, doğum ağırlığının bebeklerin doğum anındaki anti-RSV IgG düzeylerine etkisinin karşılaştırılması.**

	RSV IgG poz (A) N (%)	RSV IgG neg (B) N (%)	p değeri
<b>Anne yaşı</b>			
<30	34 (57.6)	32 (47.1)	0.23
≥30	25 (42.4)	36 (52.9)	
<b>Gravida sayısı</b>			
<3	29 (49.2)	35 (51.5)	0.79
≥3	30 (50.8)	33 (48.5)	
<b>Cinsiyet (n, %)</b>			
Kız	29 (49.2)	36 (52.9)	0.67
Erkek	30 (50.8)	32 (47.1)	
<b>Doğum şekli</b>			
C/S (n, %)	46 (78)	55 (80.9)	0.68
NSD (n, %)	13 (22)	13 (19.1)	
<b>Gestasyon haftası</b>			
Erken Term	32 (54.3)	40 (58.9)	0.67
Term	24 (40.6)	23 (33.8)	
Geç Term	3 (5.1)	5 (7.3)	
<b>Doğum Ağırlığı</b>			
SGA	4 (6.8)	4 (5.8)	0.88
AGA	44 (74.6)	49 (72.1)	
LGA	11 (18.6)	15 (22.1)	

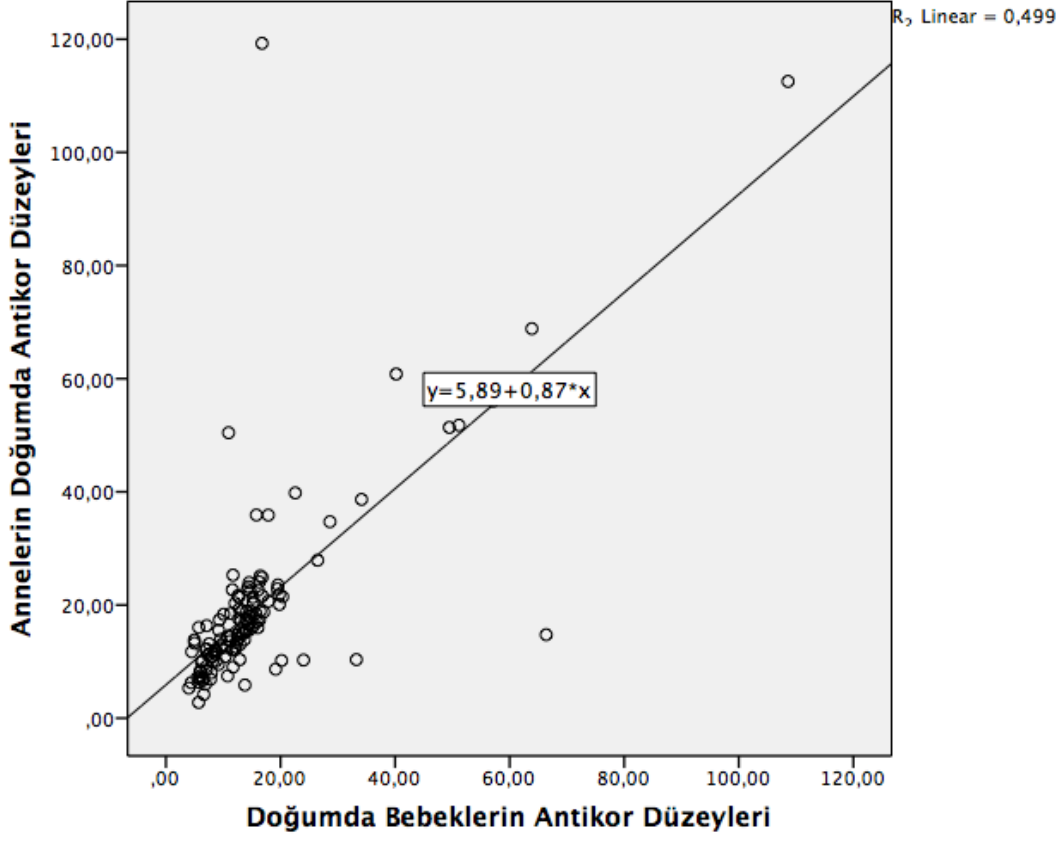
Bebeklerin 6.aydaki anti-RSV IgG düzeylerini etkileyebileceği düşünölen, anne yaşı, gravida sayısı, doğum şekli, gestasyon haftası, evde yaşayan birey sayısı, evde sigara içen birey varlığı, doğum ağırlığı, kardeş sayısı, okula giden kardeş sayısı, anne sütü alım öyküsü ve bronşiyolit benzeri hastalık geçirme değişkenlerine göre hastalar gruplandırıldı ve istatistiki olarak karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Bebeklerin doğumda ve 6. aydaki anti-RSV IgG antikor seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı, zayıf korelasyon saptandı (p: 0.0001; r: 0.371) (Şekil 11).



**Şekil 11. Bebeklerin doğum antikor düzeyleri ile 6. ay antikor düzeylerinin korelasyon grafiğı.**

Doğumda anne anti-RSV IgG antikor düzeyleri ile bebek anti-RSV IgG antikor düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı, kuvvetli korelasyon saptandı (p: 0.0001; r: 0.706) (Şekil 12).



**Şekil 12. Bebeklerin doğum antikor düzeyleri ile annelerin antikor düzeylerinin korelasyon grafiği.**

Bebek doğum anti-RSV IgG antikor seviyesi, her çocuğun kendi annesinin anti-RSV antikor titresine oranlanarak, kord/ maternal antikor seviyesi oranı hesaplandı. Kord / maternal antikor oranı 1.35 (%95 güven aralığı; 1.22-1.47) saptandı.

**Tablo 9. Anne yaşı, gravida, cinsiyet, doğum şekli, doğum ağırlığının bebeklerin doğum anındaki anti-RSV IgG düzeylerine etkisinin karşılaştırılması.**

	<b>6. ay RSV düzeyi</b>	<b>p değeri</b>
<b>Anne yaşı</b>		
<30	3.36 (2.56-4.46)	0.84
≥30	3.42 (2.69-4.29)	
<b>Gravida sayısı</b>		
<3	3.41 (2.56-4.46)	0.98
≥3	3.41 (2.69-4.29)	
<b>Doğum şekli</b>		
NSD	3.51 (2.97-4.46)	0.14
C/S	3.37 (2.56-4.29)	
<b>Gestasyon haftası</b>		
Erken Term	3.37 (2.91-3.88)	0.95
Term	3.41 (2.56-4.46)	
<b>Evde Yaşan Birey Sayısı</b>		
<4	3.43 (2.56-4.29)	0.60
≥4	3.37 (2.69-4.46)	
<b>Sigara içiciliği</b>		
Var	3.37 (2.69-4.46)	0.39
Yok	3.42 (2.56-4.29)	
<b>Doğum Ağırlığı</b>		
SGA	3.25 (2.86-3.35)	0.18
AGA	3.41 (2.56-4.46)	
<b>Kardeş Sayısı</b>		
<4	3.41 (2.56-4.46)	0.60
≥4	3.39 (2.87-4.16)	
<b>Okula Giden Kardeş Sayısı</b>		
<3	3.42 (2.56-4.46)	0.32
≥3	3.35 (2.87-3.67)	
<b>Beslenme</b>		
6 ay AS alma	3.37 (2.56-4.29)	0.14
6 aydan az AS alma	3.46 (2.83-4.46)	
<b>Bronşiyolit öyküsü</b>		
Var	3.39 (2.69-3.92)	0.44
Yok	3.41 (2.56-4.46)	

## 5. TARTIŞMA

Pnömoni, beş yaş altı çocuk ölümlerinin en sık nedenlerindedir (4), (5). 2013 yılında yapılan bir meta-analizde 5 yaş altı çocuklarda pnömoni insidansı çocuk başına yılda 0.22 atak olarak saptanmıştır (1). Dünya Sağlık Örgütü 2015 yılı verilerine göre beş yaş altı çocuk ölümlerinin %16'sı alt solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle olmaktadır (3). Sağlık Bakanlığı'nın 1998 yılı verilerine göre ise; küçük bebek ölümlerinin %48'inden, 1-4 yaş grubu çocuk ölümlerinin %42.1'inden pnömoni sorumludur (4), (5). Bu veriler ışığında ASYE'nin özellikle 5 yaş altı çocuk grubunda yüksek mortalite ve morbidite oranları nedeniyle önemli bir halk sorunu olduğu göze çarpmaktadır.

Çocuklarda ASYE çeşitli bakteri ve virüsler ile olabilmektedir. Özellikle 2 yaş altı çocuklarda ASYE'nin en sık viral nedenleri RSV, influenza virüs, parainfluenza virüs, adenovirüslerdir (6). Respiratuvar sinsisyal virüs çocukluk çağı ASYE'lerinde en sık rastlanan viral ajandır (7). Brezilya'da yapılan bir çalışmada ASYE tanısı alan beş yaş altı çocukların %37'sinde RSV pozitifliği gösterilmiştir (8). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla hastaneye yatırılan hastaların %37.6'sında RSV pozitifliği saptanmıştır (9).

Tüm sütçocukları ve küçük çocuklar için RSV enfeksiyonları risk teşkil etmektedir. Özellikle kronik akciğer veya kalp hastalığı olan, 35 hafta öncesi doğan, immün yetersizliği olan, sigara dumanına maruz kalan çocuklarda RSV enfeksiyonlarının sıklığının ve morbidite/mortalitesinin arttığı bilinmektedir (11).

Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonlarının özellikle duyarlı çocuklarda ciddi hastalık tablolarına ve morbidite/ mortaliteye neden olmasına rağmen hastalığın tedavi seçenekleri destek tedavilerle sınırlıdır. Bu nedenle RSV enfeksiyonlarının önlenmesi daha büyük önem kazanmaktadır.

Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonlarından korunmada özellikle kronik akciğer ve kalp hastalığı olan bebekler, çok küçük pretermiler, ciddi immün yetersizliği olanlar gibi yüksek risk gruplarında intramüsküler uygulanan humanize fare monoklonal antikoru palivizumab profilaksisi önerilmektedir (12). Cochrane 2013 meta-analizinde 2831 çocuğun

incelendiği 3 randomize çalışma değerlendirilmiş, palivizumabın RSV'ye bağlı hastane yatışlarını 101/1000'den 50/1000'e ve yoğun bakım yatışlarını 34/1000'den 17/1000'e azalttığı gösterilmiştir (13).

Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonlarının önlenmesi amacıyla son yıllarda aşı çalışmalarına hız verilmiştir. Aşılama stratejilerinde; doğum sonrası bebeklerin aşılama veya gebeliğin son döneminde annelerin aşılama ve annelerden geçen antikorlar ile bebeklerin hastalıklardan korunması özellikle ön plana çıkmaktadır.

Son yıllarda artan RSV aşı çalışmaları nedeniyle, virüse karşı gelişen immün yanıtın, antikor cevabının anlaşılması büyük önem kazanmıştır. Ayrıca bebeklere annelerden aktarılan antikorların saptanması, bu antikorların seviyesi ve aktarılmasını etkileyen faktörlerin aydınlatılması, aktarılan antikorların koruyuculuklarının belirlenmesi ve yarı ömürlerinin saptanması, halen devam etmekte olan aşı çalışmalarına yol gösterici olacaktır. Ayrıca daha önceki çalışmalarda gösterildiği üzere, maternal antikor yarı ömrünün bölgeler arasında farklılık gösteriyor olabileceği vurgulanmıştır (135). Bu nedenle ülkemizde annelerde ve bebeklerde RSV seropozitifliğinin belirlenmesi ve Türkiye'de RSV antikor dinamiklerinin anlaşılabilmesine yardımcı olunabilmesi amacıyla hastanemizde Ocak 2017-Nisan 2017 arasında doğum yapan anneler ve onların bebeklerinde anti-RSV IgG düzeylerini ve bebeklerin 6. ay anti-RSV IgG antikor düzeylerini araştırılmıştır.

Olgu grubumuzdaki annelerin %78'inde anti-RSV IgG antikorlarını pozitif saptanmıştır. 570 sağlıklı, genç erişkin askerin değerlendirildiği bir çalışmada RSV IgG antikor pozitifliği %98.4 bildirilmiştir (136). Eick ve ark.'ları (137) Amerika Birleşik Devletleri'nde, ordu çalışanları ile yaptığı bir çalışmada RSV seropozitivite oranını %97.8 olarak saptamıştır. Anne grubunda saptadığımız seropozitiflik oranının literatürde belirtilenden ılımlı düşük olmasının, çalışmanın yapıldığı laboratuvar tekniği ile ilişkili olabilir. Ayrıca referansta belirtilen olgu gruplarının ordu bireyleri oldukları, dolayısı ile genç yaştan itibaren toplu konaklama koşullarında barındıkları için RSV ile temas oranlarının daha yüksek olabileceği düşünülmüştür. Buna ek olarak bu durum hamilelik gibi kompleks bir süreçte maternal immünolojik değişikliklere de bağlı olabilir. Kohler ve ark.'ları (138) anne-bebek çiftinde yaptıkları çalışmada kord kanındaki anti-RSV IgG antikor seviyesinin anne seviyesinden daha yüksek olduğunu saptamışlar ve anneden bebeğe plasental aktif IgG transferini tanımlamışlardır (138). Bu aktif antikor transferi de annelerde saptadığımız görece düşük antikor düzeylerini açıklayabilir. Dolayısı ile anne grubumuzda saptadığımız

seropozitivite oranının genel popülasyon ile kıyaslanması değerlendirilmede yanılgılara neden olabilir. Ayrıca anne popülasyonumuzun genel olarak genç bireylerden oluşması, olgu grubunun düşük sosyoekonomik seviyeden oluşması ve genellikle ev hanımlarından oluşması dolayısı ile anne grubunun kalabalık toplum alanlarında daha az sıklıkta bulunmuş olabileceklerini düşündürmüştür. Hacımustafaoğlu ve ark.'ları (139), Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada, annelerin %83'ünde anti-RSV IgG antikor pozitifliği bildirmişlerdir. Bu oran çalışmamızda, annelerde saptadığımız oran ile uyumlu görünmektedir. Bu durum erişkin çağıdaki RSV seropozitivite oranlarının coğrafi ve iklimsel değişikliklerden de etkileniyor olabileceğini düşündürmüştür. Gambia ve Birleşik Devletler'de eş zamanlı yapılan bir çalışmada, yenidoğan bebeklerde anti-RSV IgG antikor düzeyleri arasında anlamlı fark bildirilmesi de bu görüşü desteklemektedir (140). Tüm bunların haricinde, çocukların yaşamlarının ilk 4 yılı içerisinde RSV ile enfekte olduğu ve ilk 5 yıl içerisinde re-enfeksiyonların sıklıkla gerçekleştiği bilinmektedir (141) (142). Bu nedenle erişkin anne grubundaki RSV antikor pozitifliği oranının çalışmamızda saptadığımızdan daha yüksek olması beklenebilir.

Olgu grubunda doğum anında bebeklerin %46.5'inde anti-RSV IgG antikorlarını pozitif saptadık. Forster ve ark.'ları (143) ailesinde alerjik hastalık öyküsü olan bebeklerle yaptıkları çalışmada kord kanında %99 anti-RSV IgG pozitifliği saptadıklarını bildirmişlerdir. Bir başka grubun 39 anne-bebek çiftinde yaptıkları araştırmada bebeklerin tamamında anti-RSV IgG antikor pozitifliği saptanmıştır (144). Bir başka çalışmada, Ochola ve ark.'ları (145), doğumda bebeklerin %97'sinde anti-RSV IgG antikor pozitifliği bildirmişlerdir. Literatürde bildirilen bu yüksek seropozitiflik oranları çalışmamız sonuçları ile uyuşmamaktadır. Forster ve ark.'larının (143) olgu grubunun atopi riski yüksek sütçocuklarından oluşmasının, bildirdikleri yüksek seropozitiflik oranı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Yine ÜSYE geçiren popülasyonda, muhtemel etkenlerden olması nedeniyle, RSV antikor pozitifliğinin yüksek saptanması olasıdır. Hacımustafaoğlu ve ark.'ları (139), çalışmalarında annelerin %83'ünde anti-RSV IgG antikor pozitifliği saptamışlar ve annesinde pozitif antikor titresi saptanan olguların tamamında antikor pozitifliği saptadıklarını bildirmişlerdir. Yani bu çalışmada bebeklerin %83'ünün seropozitif olduğu saptanmıştır. Literatürde, çalışmamızda tespit ettiğimiz orandan yüksek oranlar bildirmekte olup, kendi aralarındaki oranlar arasında da farklılıklar dikkat çekmektedir. Bu farklılıkların kullanılan antikor tespit yöntemlerinin farklılığı ile ve ticari kitlerin duyarlılık farkları ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bebek grubumuzun kord kanı değerlendirmesinde ara



değerde (borderline) bulunan olguların oranı %7.9 idi. Bu görece yüksek oranın, bebek numunelerinin saklanma koşulları, erişkin örneklerine oranla yüksek hemoliz düzeyleri ve ELISA yönteminin hemolizli numunelerde duyarlılığının düşüyor olması ile açıklanabileceği düşünüldü. Ara değere sahip olan olgularımızın en az bir kısmının daha pozitif antikor düzeylerine sahip olabilecekleri düşünüldüğünde, bebek grubunda saptadığımız düşük antikor pozitifliği oranına, bu durumun katkı yapmış olma ihtimali yüksektir. Buna ek olarak literatürde bildirilen çalışmaların büyük bir kısmında anne antikor pozitifliği oranları net belirtilmemekte ve yorumlar kantitatif antikor düzeyleri üzerinden yapılmaktadır. Çalışmamızda tüm anne ve bebeklerde ölçülebilir düzeylerde anti-RSV IgG antikor düzeyleri tespit edilmiştir. Fakat bebeklerin sadece %46.5'inde ticari kitin eşik değeri kabul ettiği değer üzerinde antikor seviyeleri saptanmıştır. Bu durumun çalışmaların değerlendirilmesine ve karşılaştırılmasında yanılmalara neden olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca yenidoğan bebeklerde kord antikor düzeyleri ve pozitiflik oranları ile yapılmış kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Anne grubumuzda bildirdiğimiz, literatürden düşük antikor pozitifliği oranı da bebek grubumuzun doğumda antikor pozitiflik oranının düşüklüğüne katkıda bulunmuş olabilir.

Altıncı ayda örnek alınabilen bebeklerin tamamında anti-RSV IgG antikorlarını negatif saptadık. Hollanda'da 200 anne bebek çiftinde yapılan bir çalışmada bebeklerin 6. ayda anti-RSV IgG antikor pozitiflik oranı %16 olarak bildirilmiştir (146). Faneye ve ark.'ları (147) 6 ay-5 yaş arası, hastaneye ÜSYE şikayetleri ile getirilen çocuklarda yaptıkları çalışmada %85.7 seropozitivite bildirmişlerdir. Tayland'da 6 ay-5 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada ELISA yöntemi ile, çocukların %68.9'inde anti-RSV IgG antikor pozitifliği bildirilmiştir (148). Hastalar yaşlarına göre gruplandırıldıklarında; 6-11 ay arası çocukların %11.7'sinde, 12-17 ay arası çocukların %41.6'sında, 18-23 ay arası çocukların %60.8'inde, 24-29 ay arası çocukların %88.4'ünde, 30-36 ay arası çocukların %78.5'inde, 36-41 ay arası çocukların %94.4'ünde ve 42-60 ay arası çocukların tamamında anti-RSV IgG antikor pozitifliği saptamışlardır (148). Cox ve ark.'ları (144) benzer şekilde, maternal antikorların 2. aydan itibaren azalmaya başladığını ve en düşük anti-RSV IgG antikor seviyelerini 6-8. aylarda tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada antikor seviyelerinin 9. aydan itibaren, konağın kendi ürettiği antikorlar sayesinde artış göstermeye başladığını ve 1. yaşta %90, 5. yaşta %100 seropozitivite saptadıklarını raporlamışlardır (144). Benzer bir çalışmada en düşük anti-RSV IgG antikor seviyeleri 5-6. aylarda bildirilmiştir (140). Ayrıca çeşitli çalışmalarda maternal kaynaklı anti-RSV IgG antikorlarının yarı ömrü 36- 100 gün

arasında bildirilmiştir (149) (144) (145). Buna ek olarak, bir başka çalışmada maternal antikorların varlığı, primer enfeksiyon esnasında, konağın kendi immün yanıtının baskılanmasına neden olabileceği ve bu nedenle ilk enfeksiyon sonrasında belirgin antikor yanıtının gelişmeyebileceği belirtilmiştir (150).

Çalışma grubundaki annelerin anti-RSV IgG antikor düzeyleri ortancası 12.08 (1.21-119.27), bebeklerin doğumdaki anti-RSV IgG antikor düzey ortancaları 13.78 (3.99-108.6) ve bebeklerin 6. ayda anti-RSV IgG antikor düzey ortancaları 3.41 (2.56-4.46) saptandı. İlginç olarak bebeklerin kord kanı ortalama antikor düzeyleri, annelerin doğum anındaki antikor düzeyi ortalamalarından yüksekti. Literatürde aynı patern farklı popülasyonlarda yapılan farklı çalışmalarda bildirilmiştir (135) (144) (146). Ayrıca rubella ile ilgili yapılan antikor çalışmalarında da kord antikor düzeyleri maternal düzeylerden yüksek saptandığını bildiren çalışmalar mevcuttur (151). Bu durum ilk olarak Kohler ve ark.'ları (138) tarafından tanımlanmış olup, anneden fetüse aktif anti-RSV IgG antikor transportu ile açıklanmıştır. Bu çalışmalara zıt olarak, literatürde maternal antikor seviyelerinin kord antikor seviyesinden yüksek saptandığının bildirildiği çalışmalar da mevcuttur (145).

Hasta grubunda kord antikor düzeyi/ maternal antikor düzeyi oranı 1.35 (%95 güven aralığı; 1.22-1.47) saptandı. Chu ve ark.'ları (135), bu oranı kendi araştırma grubunda 1.01 (%95 güven aralığı; 0.99-1.03) saptamışlardı. Bir başka çalışmada kord antikor düzeyi/ maternal antikor düzeyi oranı 1.2 (%95 güven aralığı; 0.45-2.04) bildirilmiştir (138). Bu oranın 1 ve üzerinde olması anneden, bebeğe efektif antikor geçişinin bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Doğumda bebeklerin anti-RSV antikor düzeyini etkileyebileceğini düşündüğümüz, anne yaşı, gravida sayısı, doğumun şekli, bebeğin cinsiyeti, gestasyon haftası ve doğum ağırlığıyla, antikor düzeyleri arasında ilişki saptamadık. Bebeklerin 6. ay antikor düzeylerine etki edebileceğini düşündüğümüz faktörlerden; anne yaşı, gravida sayısı, doğum şekli, gestasyon haftası, evde yaşayan birey sayısı, sigara maruziyeti, doğum ağırlığı, kardeş sayısı, okula giden kardeş sayısı, beslenme şekli ve bronşiyolit geçirme öyküsü ile antikor düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Bhattacharjee ve ark.'ları (148), 6 ay ile 5 yaş arası çocuklarda yaptıkları bir çalışmada cinsiyet ile RSV seropozitifliği arasında ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir. Chu ve ark.'ları (135), kord antikor seviyesi/maternal antikor seviyesi oranı ile, doğumun şeklinin, sütçocuğunun cinsiyetinin, paritenin, doğum ağırlığının ve anne yaşının ilişkisiz olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada antikor düzeyleri ile anne yaşı ve multiparite

ile ilişki saptanmamıştır. Chu ve ark.'ları (135), çalışmalarında antikor düzeyleri ile ilişkili olan tek değişkenin anne eğitim süresi olduğunu bildirmiştir. Kenya'da 2002-2007 yılları arasında yapılan bir başka çalışmada ise düşük doğum ağırlığının ve prematüritenin düşük antikor düzeyleri ile ilişki olduğu bildirilmiştir (149).

Çalışmamızda anne antikor düzeyleri ile kord kanı antikor düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı, kuvvetli korelasyon saptadık ( $r: 0.706$ ). Chu ve ark.'ları (135) da sonuçlarımız ile uyumlu olarak maternal antikor düzeyleri ile kord titreleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bildirmiştir ( $r: 0.68$ ) (135). Literatürde bebeklerde saptanan anti-RSV IgG antikorlarının hastalıktan korumada etkili olduğu daha önce bildirilmiştir (86) (152). Çalışmamızda saptadığımız bu anlamlı korelasyon, annelerin aşılması vasıtasıyla maternal antikor seviyelerinin yükseltilmesinin, sütçocuklarını RSV enfeksiyonlarından korumada mantıklı bir strateji olabileceğini düşündürmektedir.

Olgu grubumuzda bebeklerin doğumdaki antikor seviyeleri ile 6. ay antikor seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf korelasyon saptandı ( $r: 0.371$ ). Saptadığımız bu korelasyon düzeyi 6. ay antikor düzeylerine etkileyen farklı değişkenlerin olduğunu düşündürmektedir. Altıncı ay antikor düzeylerine etki edebileceğini düşündüğümüz; anne yaşı, gravida sayısı, doğum şekli, gestasyon haftası, evde yaşayan birey sayısı, sigara maruziyeti, doğum ağırlığı, kardeş sayısı, okula giden kardeş sayısı, beslenme şekli ve bronşiyolit geçirme öyküsü ile antikor düzeyleri arasında ilişki saptamadık. Bebeklerin 6. ay antikor düzeylerine etki eden faktörlerin aydınlatılmasına yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın en önemli sınırlılığı; antikor yarı ömürlerinin değerlendirilememiş olmasıdır. Çalışmamızı tasarlarken hasta olgu grubumuzdaki bebeklerin 6. ay antikor düzeylerinin yanında, 3. ay antikor düzeylerinin de çalışılması planlanmıştı. Etik kurul onayı ve aile onamımıza rağmen, 3. ayda derinleşen fizyolojik anemi nedeniyle, sağlıklı bebeklerden bu ayda kan alınmasının etik kaygılar uyandırabileceği gerekçesi ile 3. ayda değerlendirmesini çalışmamızdan çıkarttık. Altıncı aydaki tüm antikor düzeylerimizin negatif saptanması nedeniyle 6 ay altında çocukların değerlendirildiği ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Ayrıca antikor düzeylerine bronşiyolit geçirmenin etkinin araştırılması için ailelere 6. ay vizitinde, bronşiyolit klinik bulguları anlatıldı ve aileleri ifadesine göre bronşiyolit geçirme öyküsü tanımlandı. Bu tanımlamanın yanlış pozitiflik veya yanlış negatiflik yaratabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız bir diğer önemli kısıtlayıcı faktörü ise

tüm olgularımızın term olmasıdır. Respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyon riskinin ve hastalık mortalite ve morbitasının yüksek olduğu bu hasta grubunda anti-RSV antikor düzeyinin ve dinamiklerinin çalışılması klinik önem arz etmektedir. Preterm olgularda bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışmamıza, İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Ocak 2016- Nisan 2016 tarihleri arasında zamanında doğum yapan ailelerden 127'si çalışmaya katılmayı kabul etti. Altıncı ay kontrolünde ailelerin 84'ü kontrole geldi.

Anti-RSV Ig G antikorları, çalışma grubundaki annelerin %61.5'inde pozitif, %3.1'inde borderline, %35.4'ünde negatif saptandı. Doğumda anti-RSV Ig G antikorları bebeklerin %46.5'inde pozitif, %7.8'inde borderline, %45.7'ünde negatif bulundu. Altıncı ay kontrolünde anti-RSV Ig G antikorları bebeklerin tamamında negatif saptandı.

Çalışma grubundaki annelerin anti-RSV IgG antikor düzeyleri ortancası 12.08 (1.21-119.27) olarak saptandı. Bebeklerin doğumdaki anti-RSV IgG antikor düzey ortancaları 13.78 (3.99-108.6) saptandı. Bebeklerin 6. ayda anti-RSV IgG antikor düzey ortancaları 3.41 (2.56-4.46) saptandı.

Bebeklerin doğumdaki anti-RSV IgG düzeylerini etkileyebileceği düşünülen, anne yaşı, gravida sayısı, cinsiyet, doğum şekli, gestasyon haftası değişkenlerine göre hastalar gruplandırıldı ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Borderline antikor seviyesi saptanan olgular negatif kabul edildi. Çalışma grubunda anne yaşı, gravida sayısı, cinsiyet, doğum şekli, gestasyon haftasının bebeklerin doğum anti-RSV IgG düzeylerine etkilerinin olmadığı saptandı.

Bebeklerin 6.aydaki anti-RSV IgG düzeylerini etkileyebileceği düşünülen, anne yaşı, gravida sayısı, doğum şekli, gestasyon haftası, evde yaşayan birey sayısı, evde sigara içen birey varlığı, doğum ağırlığı, kardeş sayısı, okula giden kardeş sayısı, anne sütü alım öyküsü ve bronşiyolit benzeri hastalık geçirme değişkenlerine göre hastalar gruplandırıldı ve istatistiki olarak karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Doğumda anne anti-RSV IgG antikor düzeyleri ile bebek anti-RSV IgG antikor düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı, kuvvetli korelasyon saptandı (p: 0.0001; r: 0.706).

Bebek doğum anti-RSV IgG antikor seviyesi, her çocuğun kendi annesinin anti-RSV antikor titresine oranlanarak, kord/ maternal antikor seviyesi oranı hesaplandı. Kord / maternal antikor oranı 1.35 (%95 güven aralığı; 1.22-1.47) saptandı.

Çalışmamızda, anne-bebek çiftlerinde anti-RSV antikor dinamiğini araştırdık. RSV'nin çocukluk çağında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olması ve küratif bir tedavisinin olmaması nedeniyle hastalıktan korunmanın sağlanması toplum sağlığı açısından büyük bir önem teşkil etmektedir. Bu nedenle son yıllarda RSV'ye karşı aşı geliştirme çalışmaları hız kazanmıştır. Aşı çalışmalar devam ederken, virüse karşı gelişen antikor dinamiklerinin aydınlatılması önem kazanmaktadır. Anne antikor düzeyleri ile bebek doğum antikor düzeyleri arasında saptadığımız anlamlı pozitif korelasyon, maternal aşılama stratejilerinin mantıklı bir strateji olabileceğini düşündürmektedir. Maternal kaynaklı antikorların bebeklerimizin tamamında 6. ayda negatifleştiğini saptadık. Hasta grubunun genişletilerek yapılacak, maternal antikor dinamiklerinin aydınlatmaya yönelik çalışmalar, olası aşının takviminin belirmesinde başvurulacak önemli bilgiler sunacağı açıktır. Bu nedenle daha geniş hasta gruplarında, 6 aydan küçük bebeklerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Rudan, I. O'Brien, K.L. Nair, H. ve ark. Child Health Epidemiology Reference Group. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *Journal of Global Health* 2013; 3: 010401.
2. Rudan, I. Boschi-Pinto, C. Biloglav, Z. ve ark. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008; 86: 408-416B.
3. WHO-MCEE child causes of death. Estimates for 2000–2015 [website]. Geneva: World Health Organization  
([http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalCOD\\_method\\_2000\\_2015.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalCOD_method_2000_2015.pdf) , 11.09.2016 tarihinde erişilmiştir).
4. T.C. Hükümeti – UNICEF 2001-2005 İşbirliği Programı. Türkiye’de Çocuk ve Kadınların Durumu Raporu. (2000): 103-85.
5. Türk Toraks Derneği. Çocukluk Çağında TKP Tanı ve Tedavi Rehberi 2009.  
([http://www.turkthoracj.org/sayilar/147/buyuk/pdf\\_Toraksder\\_6331.pdf](http://www.turkthoracj.org/sayilar/147/buyuk/pdf_Toraksder_6331.pdf) adresinden 28.88.2017 tarihinde erişilmiştir).
6. Tanır, G. Aytekin, C. Çocuklarda Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2001; 10: 382-385.
7. Bharaj, P. Sullender, W.M. Kabra, S.K. ve ark. Respiratory viral infections detected by multiplex PCR among pediatric patients with lower respiratory tract infections seen at an urban hospital in Delhi from 2005 to 2007. *Virology journal*, 2009; 6: 89.
8. Bezerra, P.G. Britto, M.C. Correia, J.B. ve ark. Viral and atypical bacterial detection in acute respiratory infection in children under five years. *PloS One* 2011; 6: e18928.
9. Hacimustafaoglu, M. Çelebi, S. Bozdemir, S.E. ve ark. RSV frequency in children below 2 years hospitalized for lower respiratory tract infections. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2013; 55: 130.
10. Crowe, J.E. Respiratory Syncytial Virus. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. Eds, Behrman RE, Kliegman RN. 19th edition. ( Akçay T. Çev.) İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevleri 2015: 1126-1127. (Orijinal Çalışma Basım Tarihi 2011).

11. Barr, F.E. Graham, B.S. Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis. (<http://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-clinicalfeatures-and-diagnosis> sitesinden 24.08.2017 tarihinde erişilmiştir ).
12. Dayar, G. T. Kocabaş, E. Respiratory syncytial virus infections. *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 2016; 10: 60-67.
13. Andabaka, T. Nickerson, J.W. Rojas-Reyes, M.X. ve ark. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*, 2013; 8: 2243-2376.
14. Gümüş, H.H. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Çocuklarda Respiratory Syncytial Virus (RSV) Enfeksiyon İnsidansının Araştırılması. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bilim Dalı, Adana, 2013.
15. Chanock, R., Roizman, B. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). Isolation, properties and characterization. *American Journal of Hygiene*, 1957; 66: 281-290.
16. Chanock, R.M. Kim, H.W. Vargosko, A.J. ve ark. Respiratory syncytial virus. I. Virus recovery and other observations during 1960 outbreak of bronchiolitis, pneumonia, and minor respiratory diseases in children. *JAMA* 1961; 176: 647-653.
17. Waris, M. Pattern of respiratory syncytial virus epidemics in Finland: two-year cycles with alternating prevalence of groups A and B. *Journal of Infectious Diseases* 1991; 163: 464-469.
18. Elmas. B.Ş. Bursa il merkezinde 2 yaş altı çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarında respiratuvar sinsitiyal virus sıklığı, klinik özellikleri ve tedavi maliyeti. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, 2013.
19. Bohmwald, K. Espinoza, A.J. Espinoza, E. ve ark. Human respiratory syncytial virus: Infection and pathology. *Semin Respir Crit Care Med* 2016; 37: 522–537.
20. Collins, P. L. Graham, B. S. Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis. *Journal of Virology* 2008; 82: 2040–2055.
21. Ogra, P.L. RSV: The virus, the disease and the immun response. *Ped Res Rev* 2004; 5v(A): v119-126.
22. Wertz, G.W. Collins, P.L. Nucleotide sequence of the G protein gene of human respiratory us reveals an unusual type of viral membrane protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 182: 4075-4079.



23. Hacking, D. Hull, J. Respiratory syncytial virus—viral biology and the host response. *J Infect* 2002; 45:18–24.
24. Collins, P.L. Crowe, Respiratory syncytial virus and metapneumovirus. In: *Fields Virology Volume 2*. Eds: Knipe DM, Howley PM. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007; 5:1601-1646.
25. Collins, P.L. Mottet, G. Oligomerization and post-translational processing of glycoprotein G of human respiratory syncytial virus: altered O-glycosylation in the presence of brefeldin A. *J Gen Virol* 1992; 73: 849-863.
26. Krusat, T. Streckert, H.J. Heparin-dependent attachment of respiratory syncytial virus (RSV) to host cells. *Arch Virol* 1997; 142: 1247–1254.
27. Malhotra, R. Ward, M. Bright, H. ve ark. Isolation and characterisation of potential respiratory syncytial virus receptor(s) on epithelial cells. *Microbes Infect* 2003; 5: 123–133.
28. Bukreyev, A. Yang, L. Fricke, J. ve ark. The secreted form of respiratory syncytial virus G glycoprotein helps the virus evade antibody mediated restriction of replication by acting as an antigen decoy and through effects on Fc receptor-bearing leukocytes. *J Virol* 2008; 82: 12191–12204.
29. Tripp, R.A. Jones, L.P. CXCR3 chemokine mimicry by respiratory syncytial virus G glycoprotein. *Nat Immunol* 2001; 2: 732-738.
30. Langedijk, J.P. de Groot, B.L. Berendsen, H.J. ve ark. Structural homology of the central conserved region of the attachment protein G of respiratory syncytial virus with the fourth subdomain of 55-kDa tumor necrosis factor receptor. *Virology* 1998; 243; 293-302.
31. Buraphacheep, W. Britt, W.J. Sullender, W.M. Detection of antibodies to respiratory syncytial virus attachment and nucleocapsid proteins with recombinant baculovirus expressed antigens. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 354-357.
32. Fuentes, S. Tran, K.C. Luthra, P. Teng, ve ark. Function of the respiratory syncytial virus small hydrophobic protein. *J Virol* 2007; 81: 8361–8366.
33. Gan, S.W. Ng, L. Lin, X. ve ark. Structure and ion channel activity of the human respiratory syncytial virus (hRSV) small hydrophobic protein transmembrane domain. *Protein Sci* 2008; 17: 813–820.
34. Triantafyllou, K. Kar, S. Vakakis, E. ve ark. Human respiratory syncytial virus viroporin SH: a viral recognition pathway used by the host to signal inflammasome activation. *Thorax* 2013; 68: 66–75.

35. Domachowske, J.B. Bonville, C.A. Respiratory syncytial virus infection induces expression of the anti-apoptosis gene IEX-IL in human respiratory epithelial cells. *J Infect Dis* 2000; 181: 824-830.
36. Ruigrok, R.W. Crépin, T. Nucleoproteins of negative strand RNA viruses; RNA binding, oligomerisation and binding to polymerase co-factor. *Viruses* 2010; 2: 27–32.
37. Stec, D.S. Hill, M.G. Collins, P.L. Sequence analysis of the polymerase L gene of human respiratory syncytial virus and predicted phylogeny of nonsegmented negative-strand viruses. *Virology* 1991; 183: 273-287.
38. Teng, M.N. Collins, P.L. Identification of the respiratory syncytial virus proteins required for formation and passage of helper dependent infectious particles. *J Virol* 1998; 72: 5707–5716.
39. Ghildyal, R. Ho, A. Wagstaff, K.M. ve ark. Nuclear import of the respiratory syncytial virus matrix protein is mediated by importin beta1 independent of importin alpha. *Biochemistry* 2005; 44: 12887–12895.
40. Bian, T. Gibbs, J.D. Örvell, C. ve ark. Respiratory syncytial virus matrix protein induces lung epithelial cell cycle arrest through a p53 dependent pathway. *PLoS One* 2012; 7: e38052.
41. Mitra, R. Baviskar, P. Duncan-Decocq, R.R. ve ark. The human respiratory syncytial virus matrix protein is required for maturation of viral filaments. *J Virol* 2012; 86: 4432–4443.
42. Munir, S. Hillyer, P. Le Nouën, C. ve ark. Respiratory syncytial virus interferon antagonist NS1 protein suppresses and skews the human T lymphocyte response. *PLoS Pathog* 2011; 7: e1001336.
43. Jin, H. Zhou, H. Recombinant respiratory syncytial viruses with deletion in the NS1, NS2, SH and M2-2 genes are attenuated in vitro and in vivo. *Virology* 2000; 273: 210-218.
44. Espinoza, J.A. Bohmwald, K. Céspedes, P.F. ve ark. Modulation of host adaptive immunity. *Virulence* 2014; 5; 740–751.
45. Lambert, D.M. Role of oligosaccharides in the structure and function of respiratory syncytial virus glycoproteins. *Virology* 1998; 164: 458–466.
46. Tayyari, F. Marchant, D. Moraes, T.J. ve ark. Identification of nucleolin as a cellular receptor for human respiratory syncytial virus. *Nat Med* 2011; 17: 1132–1135.
47. San-Juan-Vergara, H. Sampayo-Escobar, V. Reyes, N. ve ark. Cholesterol-rich microdomains as docking platforms for respiratory syncytial virus in normal human bronchial epithelial cells. *J Virol* 2012; 86: 1832–1843.

48. Carromeu, C. Simabuco, F.M. Tamura, R.E. ve ark. Intracellular localization of human respiratory syncytial virus L protein. *Arch Virol* 2007; 152: 2259–2263.
49. Alberts, B. Bray, D. Essential cell biology: an introduction to the molecular biology of the cell. Garland Yayınları; New York, 1998; 297-300.
50. <https://www.hindawi.com/journals/av/2013/595768/fig4/> adresinden alınmıştır.
51. Domachowske, J.B. Rosenberg, H.F. Respiratory syncytial virus infection: immune response, immunopathogenesis, and treatment. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 298-309.
52. Shigeta, H. Hinuma, Y. Suto, T. The cell to cell infection of respiratory syncytial virus in HEp-2 monolayer cultures. *J Gen Virol* 1968; 3: 129–131.
53. Gardner, P. S. McQuillin, J. Court, S.D.M. Speculation on pathogenesis in death from respiratory syncytial virus infection. *Br Med J* 1970; 1: 327–330.
54. Tristram, D. A. Welliver, R.C. Hicks, W.L. ve ark. Ciliated human respiratory epithelium: a new model for respiratory syncytial virus (RSV) infection. *Pediatr Res* 1997; 41: 131A.
55. Milner, M. E. de la Monte, S.M. Hutchins, G.M. Fatal respiratory syncytial virus infection in severe combined immunodeficiency. *Am J Dis Child* 1985; 135: 1111–1114.
56. Padman, R. Bye, M. R. Schidlow, D.V. ve ark. Severe RSV bronchiolitis in an immunocompromised child. *Clin Pediatr* 1985; 24: 719–721.
57. McNamara, P.S. Smyth, R.L. The pathogenesis of respiratory syncytial virus disease in childhood. *British Medical Bulletin* 2002; 61: 13–28.
58. Kerr, M.H. Paton, J.Y. Surfactant protein levels in severe respiratory syncytial virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1115–1118.
59. Ghildyal, R. Hartley, C. Varrasso, A. ve ark. Surfactant protein A binds to the fusion glycoprotein of respiratory syncytial virus and neutralizes virion infectivity. *J Infect Dis* 1999; 180: 2009–2013.
60. Kurt-Jones, E.A. Popova, L. Kwinn, L. ve ark. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat Immunol* 2000; 1: 398–401.
61. Everard, M.L. Swarbrick, A. Wraitham, M. ve ark. Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 1994; 71: 428–432.
62. Fiedler, M.A. Wernke-Dollries, K. Stark, J.M. Respiratory syncytial virus increases IL-8 gene expression and protein release in A549 cells. *Am J Physiol* 1995; 269: L865–872.

63. Smyth, R.L. Mobbs, K.J. O’Hea, U. ve ark. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: Disease severity, interleukin-8, and virus genotype. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 339-346.
64. Bont, L. Heijnen, C.J. Kavelaars, A. ve ark. Peripheral blood cytokine responses and disease severity in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur Respir J* 1999; 14: 144–149.
65. Wang, S.Z. Forsyth, K.D. The interaction of neutrophils with respiratory epithelial cells in viral infection. *Respirology* 2000; 5: 1–10.
66. Panuska, J.R. Merolla, N.A. Hoffmann, S.P. ve ark. Respiratory syncytial virus induces interleukin-10 by human alveolar macrophages. Suppression of early cytokine production and implications for incomplete immunity. *Journal of Clinical Investigation* 1995; 96: 2445.
67. Leonard, R. Thomas, W. M. Hella, H.S. ve ark. Alterations in apoptosis of cord and adult peripheral blood mononuclear cells induced by in vitro infection with respiratory syncytial virus. *Journal of Infectious Diseases* 2000; 181;1: 349-353.
68. Hussell, T. Openshaw, P.J. Intracellular IFN-gamma expression in natural killer cells precedes lung CD8+ T cell recruitment during respiratory syncytial virus infection. *Journal of General Virology* 1998; 79; 11: 2593-2601.
69. Weerd, W.D. Twilhaar, W.D. Kimpen, J.L.L. T cell subset analysis in peripheral blood of children with RSV bronchiolitis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1998; 30: 77-80.
70. Hall, C.B. Respiratory syncytial virus. In: Feigin RD, Cherry JD. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1998; 2084–2111.
71. Stein, R.T. Sherrill, D. Morgan, W.J. ve ark. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *The Lancet* 1999; 354: 541-545.
72. Cherry, J.D. Harrison, G.J. Kaplan, S.L. ve ark. *Feigin and Cherry’s Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 7.baskı, 2014; 2407-2431.
73. Glezen, W.P. Taber L.H. Frank A.L. ve ark. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986; 140; 543-546.
74. Hall, C.B. Kopelman, A. Douglas, R.G. Neonatal respiratory syncytial viral infections. *N Engl J Med* 1979; 300: 393–396.

75. Dawson-Caswell, D. O. Muncie, Jr H.L. Respiratory syncytial virus infection in children. *Am Fam Physician* 2011; 15: 141-146.
76. Hishiki, H. Ishiwada, N. Fukasawa, C. ve ark. Incidence of bacterial coinfection with respiratory syncytial virus bronchopulmonary infection in pediatric inpatients. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2011; 17: 87-90.
77. Brooks, A.M. McBride, J.T. McConnochie, K.M. Predicting deterioration in previously healthy infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 1999; 104: 463–467.
78. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1774–1193.
79. Popow-Kraupp, T. Aberle, J.H. Diagnosis of respiratory syncytial virus infection. *Open Microbiol J* 2011; 5 (S2-M2): 128-134.
80. Kuypers, J. Wright, N. Ferrenberg, J. ve ark. Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for respiratory syncytial virus infections in children. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2382-2388.
81. Hall, C. B. Weinberg, G.A. Iwane, M.K. ve ark. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *New England Journal of Medicine* 2009; 360: 588-598.
82. Miller, E.K. Gebretsadik, T. Carroll, K.N. ve ark. Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 950-955.
83. Parrott, R.H. Kim, H.W. Arrobio, J.O. ve ark. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C.: II. Infection and disease with respect to age, immunologic status, race and sex. *Am J Epidemiol* 1973; 98: 289–300.
84. Hall, C.B. Geiman, J.M. Biggar, R. ve ark. Respiratory syncytial virus infection within families. *N Engl J Med* 1976; 294: 414-419.
85. Sommer, C. Resch, B. Resch, E.A.F. Risk Factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory. *The Open Microbiology Journal* 2011; 5: 144-154.
86. Glezen, P.W. Paredes, A. Taber, J.E. ve ark. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr* 1981; 98: 708–715.

87. Langley, G.F. Anderson, L.J. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections among infants and young children. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 510–517.
88. Iwane, M.K. Edwards, K.M. Szilagyi, P.G. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics* 2004; 113: 1758–1764.
89. Nuolivirta, K. Koponen, P. He, Q. Bordetella pertussis infection is common in nonvaccinated infants admitted for bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 1013–1015.
90. Leader, S. Kohlhase, K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2003; 143: 127–132.
91. Hyvarinen, M. Piippo-Savolainen, E. Korhonen, K. ve ark. Teenage asthma after severe infantile bronchiolitis or pneumonia. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1378–1383.
92. Mangtani, P. Hajat, S. Kovats, S. ve ark. The association of respiratory syncytial virus infection and influenza with emergency admissions for respiratory disease in London: an analysis of routine surveillance data. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 640–646.
93. Nair, H. Nokes, D.J. Gessner, B.D. ve ark. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1545–1555.
94. Fleming, D.M. Rache, S. P. Kenneth, W.C. Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2005; 59: 586–590.
95. Boyce, T.G. Mellen, B.G. Mitchel, E.F. ve ark. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000; 137: 865–870.
96. Leader, S. Kohlhase, K. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997–1999. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 629–632.
97. Eriksson, M. Bennet, R. Rotzen-Ostlund, M. ve ark. Population based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. *Acta Paediatr* 2002; 91: 593–598.
98. Forster, J. Ihorst, G. Rieger, C.H. ve ark. Prospective population based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRIDE study). *Eur J Pediatr* 2004; 163: 709–716.

99. Paramore, L.C. Ciuryla, V. Ciesla, G. ve ark. Economic impact of respiratory syncytial virus-related illness in the US: an analysis of national databases. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 275-284.
100. Hall, C.B. The spread of influenza and other respiratory viruses: complexities and conjectures. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 353–339.
101. De Vincenzo, J.P. El Saleeby, C.M. Bush, A.J. Respiratory syncytial virus load predicts disease severity in previously healthy infants. *J Infect Dis* 2005; 191: 1861–1868.
102. Hall, C.B. Respiratory syncytial virus. In: Mandell, G.L (Ed.), *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, (7. baskı). Philadelphia: Elsevier, 2010: 2534-2552.
103. Anil, A.B. Anil, M. Sağlam, A.B. Çetin, ve ark. High volume normal saline alone is as effective as nebulized salbutamol-normal saline, epinephrine-normal saline, and 3% saline in mild bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 41–47.
104. Grewal, S. Ali, S. McConnell, D.W. A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with epinephrine in the treatment of acute bronchiolitis in the emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163: 1007–1012.
105. Liet, J.M. Ducruet, T. Gupta, V. ve ark. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (4): CD006915.
106. Kellner, J.D. Ohlsson, A. Gadomski, A.M. ve ark. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3): CD001266.
107. Gadomski, A.M. Brower, M. Bronchodilators for bronchiolitis (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12): CD001266.
108. Csonka, P. Kaila, M. Laippala, P. ve ark. Oral prednisolone in the acute management of children age 6 to 35 months with viral respiratory infection–induced lower airway disease: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143: 725–730.
109. Garrison, M. Christakis, D.A. Harvey, E. ve ark. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 105: 44.
110. Schuh, S. Coates, A.L. Binnie, R. ve ark. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2002; 140: 27–32.
111. Corneli, H.M. Zorc, J.J. Mahajan, P. ve ark. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *N Engl J Med* 2007; 357: 331–339.
112. Agency for Healthcare Research and Quality. Management of bronchiolitis in infants and children. *Evid Rep Technol Assess* 2003; 03-E009: 1–5.

113. Patel, H. Platt, R. Lozano, J.M. ve ark. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: 1–63.
114. Bisgaard, H. Flores-Nunez, A. Goh, A. ve ark. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 854–860.
115. Bachrach, V.R. Schwarz, E. Bachrach, L.R. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy: a metaanalysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 237–243.
116. Talayero, J.M.P. Lizan-Garcia, M. Puime, A.O. ve ark. Full breastfeeding and hospitalization as a result of infections in the first year of life. *Pediatrics* 2006; 118: e92–99.
117. WHO Infant and young child nutrition - Global strategy on infant and young child feeding. ([http://www.who.int/nutrition/publications/gi\\_infant\\_feeding\\_text\\_eng.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/gi_infant_feeding_text_eng.pdf) adresinden 26.08.2017 tarihinde erişilmiştir.)
118. Boyce, J.M. Pittet, D. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, et al. Guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 3–40.
119. White, C. Kolble, R. Carlson, R. ve ark. The effect of hand hygiene on illness rate among students in university residence halls. *Am J Infect Control* 2003; 31: 364–370.
120. Hall, C.B. Douglas, R.G. Geiman, J.M. ve ark. Nosocomial respiratory syncytial virus infections. *N Engl J Med* 1975; 293: 1343–1346.
121. Hall, C.B. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the “cold war” has not ended. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 590–596.
122. Storch, G.A. Hall, C.B. Anderson, L.J. ve ark. Antigenic and nucleic acid analysis of nosocomial isolates of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1993; 167: 562–566.
123. Meissner, H.C. Welliver, R.C. Chartrand, S.A. ve ark. Prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: consensus opinion on the role of immunoprophylaxis with hyperimmune globulin. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 1059–1068.
124. Palivizumab Outcomes Registry Study Group. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: results from the palivizumab outcomes registry. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 484–489.



125. Impact RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102: 531–537.
126. Huang, K. Incognito, L. Cheng, X. ve ark. Respiratory syncytial virus neutralizing monoclonal antibodies motavizumab and palivizumab inhibit fusion. *J Virol* 2010; 84: 8132–8140.
127. Pickering, L. Baker, C. ve ark. Respiratory syncytial virus. In: Pickering L, Baker C, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red book 2012: report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th ed. Elk Grove Village, Ill.: American Academy of Pediatrics, 2012; p. 609–618.
128. Meissner, H.C. Anderso, L.J. Pickering, L.K. Annual variation in respiratory syncytial virus season and decisions regarding immunoprophylaxis with palivizumab. *Pediatrics*; 2004; 114: 1082–1084.
129. Türk Neonatoloji Derneği Palivizumab Profilaksi Önerileri 2014. (<http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/palivizumab.pdf> adersinden 28.08.2017 tarihinde erişilmiştir.)
130. Graham, B.S. Johnson, T.R. Peebles, R.S. Immune-mediated disease pathogenesis in respiratory syncytial virus infection. *Immunopharmacology* 2000; 48: 237–247.
131. Openshaw, P.J. Antiviral immune responses and lung inflammation after respiratory syncytial virus infection. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 121–125.
132. National Institute for Health and Care Excellence. Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children. Clinical Guideline, 2015. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng9/resources/bronchiolitis-in-children-diagnosis-and-management-pdf-51048523717> adresinden 28.08.2017 tarihinde erişildi ).
133. Raju, T.N. Mercer, B.M. Burchfield, D.J. ve ark. Periviable birth: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2014; 210:406-417.
134. Mikolajczyk, R.T. Zhang, J. Betran, A.P. ve ark. A global refere nce for fetal-weight and birth weight percentiles. *Lancet* 2011; 377: 1855-1861.

135. Chu, H.Y. Steinhoff, M.C. Magaret, A. ve ark. Respiratory syncytial virus transplacental antibody transfer and kinetics in mother-infant pairs in Bangladesh. *Journal of Infectious Diseases* 2014; 210: 1582-1589.
136. Park, W.J. Seroprevalence of respiratory syncytial virus IgG among healthy young adults in basic training for the Republic of Korea Air Force. *Journal of Korean Medical Science* 2014; 29: 1325-1327.
137. Eick, A.A. Faix, D.J. Tobler, S.K. ve ark Serosurvey of bacterial and viral respiratory pathogens among deployed US service members. *American Journal of Preventive Medicine* 2011; 41: 573-580.
138. Kohler, P.F. Farr, R.S. Elevation of cord over maternal IgG immunoglobulin: evidence for an active placental IgG transport. *Nature* 1966; 210: 1070-1071.
139. Hacimustafaoglu, M. Celebi, S. Aynaci, E. ve ark. The progression of maternal RSV antibodies in the offspring. *Archives of Disease in Childhood* 2004; 89: 52.
140. Suara, R.O. Piedra, P.A. Glezen, W.P. ve ark. Prevalence of neutralizing antibody to respiratory syncytial virus in sera from mothers and newborns residing in the Gambia and in The United States. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 1996; 3: 477-479.
141. Kim, J.K. Jeon, J.S. Kim, J.W. ve ark. Epidemiology of respiratory viral infection using multiplex rt-PCR in Cheonan, Korea (2006-2010). *J Microbiol Biotechnol* 2013; 23: 267-273.
142. Kim, C.K. Choi, J. Callaway, Z. ve ark. Clinical and epidemiological comparison of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in seoul, Korea, 2003-2008. *Journal of Korean Medical Science* 2010; 25: 342-347.
143. Foister, J. Tacke, U. Krebs, H. ve ark. Respiratory syncytial virus infection: its role in aeroallergen sensitization during the first two years of life. *Pediatric Allergy and Immunology* 1996; 7: 55-60.
144. Cox, M.J. Azevedo, R.S. Cane, P.A. ve ark. Seroepidemiological study of respiratory syncytial virus in Sao Paulo state, Brazil. *Journal of Medical Virology* 1998; 55: 234-239.
145. Ochola, R. Sande, C. Fegan, G. ve ark. The level and duration of RSV-specific maternal IgG in infants in Kilifi Kenya. *PloS One* 2009; 4: e8088.
146. Heijntink, R.A. Backx, G. Van Der Horst, J.M. ve ark. Complement fixation and neutralization RS antibodies in maternal and neonatal sera. *Journal of Hygiene* 1977; 78: 411-417.
147. Faneye, A. Motayo, B.O. Adesanmi, A. ve ark. Evaluation of IgG antibodies against Respiratory syncytial virus (RSV), and associated risk factors for severe respiratory tract

- infections in pre-school children in North-Central, Nigeria. *African Journal of Infectious Diseases* 2014; 8: 31-35.
148. Bhattarakosol, P. Pancharoen, C. Mungmee, V. ve ark. Seroprevalence of anti-RSV IgG in Thai children aged 6 months to 5 years. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 2003; 21: 269.
149. Nyiro, J.U. Sande, C. Mutunga, M. ve ark. Quantifying maternally derived respiratory syncytial virus specific neutralising antibodies in a birth cohort from coastal Kenya. *Vaccine* 2015; 33: 1797-1801.
150. Freitas, G.R.O. Silva, D.A.O. Yokosawa, J. ve ark. Antibody response and avidity of respiratory syncytial virus-specific total IgG, IgG1, and IgG3 in young children. *Journal of Medical Virology* 2011; 83: 1826-1833.
151. Brouwer, R. De Groot, I.G.M. Verheij, F.B.M. Comparison of maternal and cord serum titres for measles and for rubella antibodies. *Archives of Virology* 1974; 44: 237-242.
152. Eick, A. Karron, R. Shaw, J. ve ark. The role of neutralizing antibodies in protection of American Indian infants against respiratory syncytial virus disease. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2008; 27: 207-212.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

**Mehmet YILDIZ**

### 8.1.Genel

**DÜZENLEME TARİHİ** : 10.08.2017

**T.C. KİMLİK NO** : 11456610958

**DOĞUM YERİ VE YILI** : Kastamonu,1987

**GÖREV YERİ** : İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

**GÖREV ÜNVANI** : Tıpta Uzmanlık Öğrencisi

**YAZIŞMA ADRESİ** : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Sekreterliği Fatih / İstanbul

**TEL** : 0212 414 20 00

**GSM** : 05558612345

**FAX** : 0212 631 21 36

**E-POSTA** : teadryos@gmail.com  
mehmetyildiz@hotmail.com

## 8.2. Eğitim

- 2001 - 2005 : Samsun Fen Lisesi
- 2006 - 2012 : İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
- 2012 - : İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi Öğrencisi

## 8.3. Yayınlar, Olgu ve Poster Bildiriler

1. Varkal, M. A. Yıldız, İ. Saygılı, S. Yıldız, M. Kılıç, A. Darendeliler, F. Ünüvar, E. (2015). **D Vitamini Eksikliğinde Riskli Gruplardan Biri: Sağlık Çalışanları.** İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, 78(2), 41-45.
2. Yıldız, M. Yıldız, P.E. Tatlı, B. Aydınli, N. Çalışkan, M. Özmen, M. (2016). **“Opsoklonus- Myoklonus Sendromu”.** Çocuk Dergisi, 16(1-2):29-31. (doi: 10.5222/j.child.2016.029)
3. Karaman, S. Aydoğdu, S. Yıldız, M. Karagöz, N. Devecioğlu, Ö. Karakaş, Z. **‘İki Olgu Nedeniyle Rekombinant Faktör 7a Kullanımı’** Poster Sunumu. (Nisan 2015). Ulusal Hemofili Kongresi. PS-24.
4. Yılmaz, A. Yildirim, Z. Y. Kucuk, M. Gedikbasi, A. Pehlivanoglu, C. Ozluk, Y. Savran, G. Ayni, E. B. Yıldız, M. Kilicaslan, I. Giris, M. Tuzun, E. Emre, E. **‘Heat Shock Proteins in a Rat Model of Pyelonephritis and Renal Scar’.** Poster Sunumu. (Eylül 2016). 17th International Pediatric Nephrology Association Congress, Brazilya. PO-105.
5. Yıldız, M. Karaca, M. Balcı, M. C. Demirkol, M. Gökçay, G. **‘Clinical and Neuroradiological Findings of X-ALD Patients’.** Poster Sunumu. (Eylül 2016). Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Congress, Rome. P-403
6. Yıldız, M. Karaca, M. Balcı, M. C. Demirkol, M. Gökçay, G. **“İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Polikliniği X-ALD Hastalarının Klinik ve Nöroradyolojik Bulguları”** Sözlü Bildiri. (Nisan 2017). 39. Pediatri Günleri ve 18. Pediatri Hemşireliği Günleri. S-42
7. Bektaş, G. Yıldız, M. Karaca, M. Aydoğdu, S. Genç, A. Aydınli, N. **‘Çocukluk Çağı İnmelerinde Genetik Risk Faktörlerinin Önemi’** Poster Sunumu. 3. Nörometabolik Dismorfoloji Sempozyumu. İstanbul.

8. Yıldız, M. Yıldız, P.E. Tatlı, B. Aydın, N. Çalışkan, M. Özmen, M. “**Opsoklonus-Myoklonus Sendromu Olgu Sunumu**” **Poster Sunumu.** (Nisan 2015). 37. Pediatri Günleri ve 16. Pediatri Hemşireliği Günleri. P-65
9. Yıldız, M. Abalı, Z.Y. Genenş, M. Baş, F. Poyrazoğlu, Ş. Bundak, R. Darendeliler, F. ‘**Erken Ergenlik ve Hipofizde Kitle Görünümüne Neden Olan Primer Hipotiroidi Vakası**’ Poster Sunumu. (Nisan 2016). 38. Pediatri Günleri ve 17. Pediatri Hemşireliği Günleri. P-37
10. Yıldız, M. Bektaş, G. Yıldız, E.P. Tatlı, B. Aydın, N. Çalışkan, M. Özmen, M. ‘**Pediyatrik İskemik İnmevi Taklit Eden Pons Gliomu Olgu Sunumu**’ Poster Sunumu. (Nisan 2016). 38. Pediatri Günleri ve 17. Pediatri Hemşireliği Günleri. P-41

#### **8.4. Katıldığı Kurs, Sempozyum ve Kongreler**

*Temel EKG Kursu	23 Kasım 2012
*Biyostatistik Kursu	1 Mart 2013
*35. Pediatri Günleri ve 14. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	9-12 Nisan 2013
*36. Pediatri Günleri ve 15. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	8-11 Nisan 2014
*Pediatri Pratiğinde Enteral ve Parenteral Beslenme Kursu	15 Haziran 2014
*Neonatal Resüsitasyon Kursu	13-15 Ekim 2015
*37. Pediatri Günleri ve 16. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	8-11 Nisan 2015
*Çocuk Acil Kursu	19 Kasım 2015
*Denver Kursu	3 Nisan 2016
*3. Nörometabolik Dismorfoloji Sempozyumu	10-12 Mart 2016
*38. Pediatri Günleri ve 17. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	3-6 Nisan 2016
*Pediatrik Hematoloji Kursu	24 Mayıs 2016
*Pediatrik Gastroenteroloji Kursu	3 Haziran 2016
*Emzirme Danışmanlığı Kursu	21-23 Aralık 2016
*Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Congress	3-6 Eylül 2016
*Çocuk Nörolojisi Kursu	2 Nisan 2017

\*39. Pediatri Günleri ve 19. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul

2-5 Nisan 2016



\*Ulusal Metabolik Hastalılar ve Beslenme Kongresi

26-30 Nisan 2017



## 9.EKLER

Ek1: Etik Kurul Onayı

 **T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**  
**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU** 

**Sayı : 1150** **Tarih : 18.10.2017**  
**Konu: Prof. Dr. Emin ÜNÜVAR hk.**

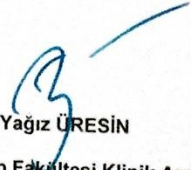
**Sayın Prof. Dr. Emin ÜNÜVAR**  
**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları**

**İlgi : Çocuk Sağlığı Anabilim Dalının 05/10/2017 gün ve 371716 sayılı yazısı**

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Mehmet YILDIZ' ın yürüteceği 2015/1816 dosya numaralı "Sağlıklı annelerde ve onların term yenidoğanlarında göbek kordon kanı ve yaşamlarının 3. Ve 6. ayında alınan venöz kan örneklerinde anti-RSV antikor düzeyleri" başlıklı çalışma kurulumuzun 11/12/2015 tarih ve 21 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuştu.

İlgili değişiklik isteminiz, Değişiklik Bilgi Formu, Çalışmanın ismi "Sağlıklı Annelerde ve Onların Term Yenidoğanlarının Anti-RSV Antikor Düzeylerinin Doğumda (Göbek Kordon Kanı) ve Doğum Sonrası 6. Ayda Alınan Venöz Kan Örneklerinde Değerlendirilmesi" olarak değişmesi hakkında, kurulumuzun 13/10/2017 tarih ve 16 sayılı toplantısında görüşülerek değişiklikler de etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

  
**Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN**  
**İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar**  
**Etik Kurul Başkanı**

**Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu**