

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ÇOCUK ACİL SERVİSİNDE RESPIRATUVAR SİNSİYAL
VİRUSE BAĞLI ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU OLAN
OLGULARIN KLİNİK BULGULARI VE EPİDEMİYOLOJİSİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Damla GÜNEŞ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2017

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ÇOCUK ACİL SERVİSİNDE RESPIRATUVAR SİNSİTYAL
VİRUSE BAĞLI ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU OLAN
OLGULARIN KLİNİK BULGULARI VE EPİDEMİYOLOJİSİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Damla Güneş

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Murat Duman

TEŞEKKÜR

Tezimin ortaya çıkmasını sağlayan, tüm tez çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşarak bana destek olan, bilimsel yol göstericiliğinden faydalanabildiğim için kendimi şanslı saydığım sayın hocam, tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murat Duman'a,

Bu zorlu süreçte bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, en önemlisi bir abla olarak anlayışı ve sevgisi ile her konuda destek olan sevgili Uzm. Dr. Emel Ulusoy'a,

Eğitimime katkıda bulunan tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma, uzmanlarıma, mesai arkadaşlarıma, hemşireler ve personele,

Tüm yaşamım boyunca sevgi ve fedakarlıkları ile dayanağım olan, bugünlere gelmemi sağlayan canım aileme,

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Damla GÜNEŞ

İzmir, 2017

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Respiratuvar Sinsityal Virus Özellikleri	4
2.1.1. RSV ' nin Tarihçesi.....	4
2.1.2. RSV ' nin Sınıflandırması	4
2.1.3. Virüsün Mikrobiyolojik Özellikleri	5
2.1.4. Virüsün Antijenik Alt Tipleri.....	8
2.1.5. Virusun Dirençliliği.....	9
2.1.6. Hücre Kültüründe ve Hayvanlarda Üreme.....	9
2.2. Epidemiyoloji	10
2.3. Patogenez	11
2.4. Bağışıklık	13
2.5. Tanı	14
2.5.1. Klinik Tanı	14
2.5.2. Laboratuvar Tanısı	15
2.5.2.1. Hücre Kültürü.....	15
2.5.2.2. Santrifüj ile kültür (Shell-Vial) yöntemi	16
2.5.2.3. Viral antijen tayini	16
2.5.2.4. İndirekt Floresan Antikor (IFA) ve Direkt Floresan Antikor (DFA)	16
2.5.2.5. Enzim immune assay (EIA) yöntemleri.....	17
2.5.2.6. İmmünokromatografik yöntem	17
2.5.2.7. Polimeraz zincir reaksiyonu	17
2.5.2.8. Serolojik testler	18
2.6. Klinik	19
2.7. Tedavi.....	20
2.7.1. Destek tedavisi.....	20
2.7.2. Bronkodilatatör tedavi.....	21
2.7.3. Steroid tedavisi.....	22

2.7.4. Ribavirin tedavisi	22
2.8. İmmünoprofilaksi	23
2.9. Komplikasyonlar	24
2.10. Prognoz	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Hasta grubunun oluşturulması	26
3.2. Klinik ağırlık derecelendirilmesi	28
3.3. İstatistiksel değerlendirme	28
3.4. Etik kurul ve bilimsel araştırma projeleri	28
4. BULGULAR	29
4.1. RSV pozitif olguların genel değerlendirilmesi	29
4.1.1. Demografik Özellikleri	29
4.1.2. Olguların Öykü ve Fizik Muayene bulguları	30
4.1.3. Olguların Laboratuvar ve Radyolojik Değerlendirmeleri	34
4.1.4. Uygulanan Tedaviler	37
4.2. RSV pozitif olguların servise yatış açısından değerlendirilmesi.....	37
4.2.1. Servis yatışı açısından demografik özellikler.....	37
4.2.2. Servis yatışı açısından olguların öykü ve fizik muayene bulguları .	38
4.2.3. Servis yatışı açısından olguların laboratuvar ve radyolojik değerlendirilmeleri	40
4.2.4. Servis yatışı açısından uygulanan tedavilerin değerlendirilmesi ...	42
4.3. RSV pozitif olguların yoğun bakıma yatış açısından değerlendirilmesi..	43
4.3.1. Yoğun bakım yatışı açısından demografik özellikler.....	43
4.3.2. Yoğun bakım yatışı açısından olguların öykü ve fizik muayene bulguları	44
4.3.3. Yoğun bakım yatışı açısından olguların laboratuvar ve radyolojik Değerlendirmeleri	46
4.3.4. Yoğun bakım yatışı açısından uygulanan tedavilerin değerlendirilmesi.....	48
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	56
7. KAYNAKLAR.....	58
8. EKLER	77
Ek-1 Hasta Değerlendirme Formu	77
Ek-2 Etik Kurul Onayı	78
Ek-3 MRDAI Skoru	81

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. Paramyxoviridae ailesinin sınıflandırması (İnsan patojenleri)	5
Tablo 2. RSV'un kodladığı proteinler ve bu proteinlerin fonksiyonu	8
Tablo 3. RSV tanısında kullanılan yöntemlerin avantaj ve dezavantajlarının değerlendirilmesi	19
Tablo 4. Yaşa göre anemi değerleri	27
Tablo 5. Yaşa göre lökositöz değerleri	27
Tablo 6. Olguların MRDAI skoruna göre dağılımı	32
Tablo 7. Kronik hastalık saptanan olguların dağılımı	33
Tablo 8. Yaşa göre risk faktörlerinin dağılımı	34
Tablo 9. Olguların laboratuvar bulguları dağılımı	34
Tablo 10. Olguların radyoloji bulguları dağılımı	35
Tablo 11. Olgulardaki radyoloji bulguları ve laboratuvar arası ilişki.....	36
Tablo 12. Yaş gruplarına göre konsolidasyon ve atelektazi varlığı.....	36
Tablo 13. Yaş aralıklarına göre servis yatış oranları	38
Tablo 14. Olguların servise yatış açısından başvuru şikayetleri	38
Tablo 15. Olguların servise yatış açısından fizik muayene bulguları	39
Tablo 16. MRDAI skoru ile servis yatış ihtiyacı arası ilişki.....	40
Tablo 17. Olgularda servise yatış açısından laboratuvar değerlendirmesi	41
Tablo 18. Olgulara verilen tedavi ve servis yatış risk değerlendirmesi	42
Tablo 19. Servise yatış risk faktörlerinin logistik regresyon analizi	43

Tablo 20. Yaş aralıklarına göre yoğun bakım yatış oranları	44
Tablo 21. Olgularda yoğun bakıma yatış açısından başvuru şikayeti.....	44
Tablo 22. Olgularda yoğun bakıma yatış açısından fizik muayene bulguları	45
Tablo 23. MRDAI skoru ile yoğun bakım yatış ihtiyacı arası ilişki.....	46
Tablo 24. Olgularda yoğun bakıma yatış açısından laboratuvar değerlendirmesi .	47
Tablo 25. Olgulara verilen tedavi ve yoğun bakım yatış risk değerlendirmesi	48



ŞEKİL LİSTESİ

Başlık	Sayfa No
ŞEKİL 1. RSV'nin şematik görünümü.....	6
ŞEKİL 2. RSV'ye karşı gelişen immün sistemin şematik görüntüsü	14
ŞEKİL 3. Olguların yaş dağılımı	29
ŞEKİL 4. Olguların cinsiyet dağılımı	30
ŞEKİL 5. Olguların acile başvuru şikayetlerinin dağılımı	31
ŞEKİL 6. Olguların fizik muayene bulgularının dağılımı	32
ŞEKİL 7. Olgulara uygulanan tedavilerin dağılımı	37

KISALTMALAR

RSV	: Respiratuvar Sinsityal Virüs
ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
DFA	: Direk Floresan Antikor
EIA	: Enzim Immünuassay
CCA	: Şempanze Koriza Etkeni
BRSV	: Sığır Solunum Sinsityal Virüsü
ORSV	: Koyun Solunum Sinsityal Virüsü
CRSV	: Keçi Solunum Sinsityal Virüsü
PVM	: Fare Pnömoni Virüsü
TRTV	: Hindi Rinotrakeit Virüsü
F proteini	: Füzyon Proteini
G proteini	: Bağlanma Proteini
IFN	: İnterferon
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
MCP	: Monosit Kemotaktik Protein
MIP	: Makrofaj İnflamatuar Protein
BAL	: Bronkoalveoler Lavaj
SP-A	: Surfaktan Protein-A
DSPC	: Desatüre Fosfotidil Kolin
DFT	: Direkt Floresan Test
ELISA	: Enzym-linked Immunosorbent Assay
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
Nt	: Nötralizasyon Testi
IFT	: İndirekt Floresan Test
Hep-2	: İnsan Larinks Epitelyal Karsinoma
HeLa	: Serviks Epiteli Karsinoması Hücre Kültürü
Vero	: Afrika Yeşil Maymun Böbrek Hücre Kültürü
CPE	: Sitopatik Etki
FDA	: Food and Drug Administration
MRDAI	: Modifiye Solunum Sıkıntısı Belirleme Ölçeği

ÖZET

ÇOCUK ACIL SERVİSİNDE RESPIRATUVAR SİNSİTYAL VİRUSE BAĞLI ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU OLAN OLGULARIN KLİNİK BULGULARI VE EPİDEMİYOLOJİSİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Çalışmamızdaki amaç RSV enfeksiyonunun klinik tablosunu ve epidemiyolojik özelliklerini belirlemek, servis ve yoğun bakım yatış risk faktörlerini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 2012-2015 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Acil Servisine solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvuran ve nazal aspiratta ELİSA yöntemi ile RSV antijeni pozitif saptanan 1 ay-18 yaş arası 500 olgu retrospektif olarak tarandı. Tüm hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayeti, klinik bulguları, akciğer grafi bulguları, laboratuvar sonuçları, uygulanan tedaviler, servis ve yoğun bakım yatışları kaydedildi.

Bulgular: Araştırmaya alınan olguların ortanca yaşı 6 ay (ÇAA:3-12 ay) idi. Olguların %31.6' sının \leq 3 ay, % 19.6' sının 4-6 ay, % 32.8' inin 7-24 ay ve % 16.0' sının $>$ 24 ay yaş aralığında olduğu saptandı. Olguların 207'si (%41) kız, 293' ü (%59) erkek hasta idi. Başvuruların özellikle Ocak ve Mart aylarında olduğu saptandı. En sık başvuru şikayetinin öksürük(%78.4) ve solunum sıkıntısı (%28.2) olduğu saptandı. En sık saptanan klinik bulguların ise retraksiyon(%76.6) ve takipne(%67) olduğu saptandı. Olguların çoğunluğunun MRDAI skoru hafif grupta idi (%74.8). Olguların % 14.6'sında prematürite ve %26.8'inde kronik hastalık saptandı. Akciğer grafisinde atelektazi olguların %22.2'sinde, konsolidasyon olguların %32.2'sinde saptandı. Akciğer grafisinde atelektazi ve konsolidasyon mevcut olanlarda CRP ve ANS değerleri daha yüksek saptandı. Olgulardan %50.2'sinin (n=251) servise, %14.4' ünün (n=72) ise yoğun bakıma yatırıldığı saptandı. Olguların %10.2' sinde (n=51) mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişti. Servis yatışını belirleyen en önemli risk faktörlerinin çoklu değişkenli logistik regresyon analizi değerlendirildiğinde; prematürite varlığının, ön-arka akciğer görüntülemesinde konsolidasyon ve/veya atelektazi olmasının, MRDAI skorunun ağır grupta yer almasının ve sürekli ilaç

kullanımı olmasının en önemli risk faktörü olduğu görüldü. Yoğun bakım yatışını belirleyen en önemli risk faktörlerinin çoklu değişkenli logistik regresyon analizi değerlendirildiğinde; ön-arka akciğer görüntülemesinde konsolidasyon ve/veya atelettazi olmasının, MRDAI skorunun ağır grupta yer almasının en önemli risk faktörü olduğu görüldü.

Sonuç: RSV pozitif olguların çoğunluğu 2 yaşın altında ve erkek olduğu saptanmıştır. Olgular özellikle kış mevsiminde ve Ocak ayında başvurmuşlardı. Çalışmamızda özellikle altta yatan kronik hastalık ve prematüre öyküsü olan olgularda RSV enfeksiyonlarının daha ağır seyrettiği ve bu hastaların daha yüksek oranda yatırılarak tedavi edilmeleri gerektiği görülmüştür. Hastaların akciğer grafilerinde konsolidasyon ve atalektezi saptanmasının hekimlerin yatış kararı vermesinde önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: RSV, epidemiyoloji, risk faktörleri

SUMMARY

REVIEW OF EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL FINDINGS FOR CHILDREN WITH LOW RESPIRATORY TRACT INFECTION CAUSED BY RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS

Objective: The aim of our study was to determine the clinical presentation and epidemiologic features of RSV infection and to identify risk factors for admitting to intensive care unit and inpatient clinic.

Materials and Methods: Five hundred children between 1 month and 18 years of age, admitted to Dokuz Eylül University Medical Faculty, Pediatric Emergency Department with respiratory tract infections between 2012 and 2015 who were diagnosed RSV antigen positive by ELISA method in nasally aspirated patients were retrospectively screened. Demographic characteristics, complaints, clinical findings, chest X-ray findings, laboratory results, applied treatments, inpatient clinic and intensive care unit admission were recorded for all patients.

Findings: The median age of the cases was 6 months (range 3-12 months). It was determined that 31.6% of the cases were in the range of 1- 3 months, 19.6% in the range of 4-6 months, 32.8% in the range of 7-24 months and 16.0% in the range of 24 months- 18 years of age. 207 (41%) of the cases were female and 293 (59%) were male. It was determined that the applications were especially in January and March. The most common complaint was cough (78.4%) and respiratory distress (28.2%). The most frequent clinical findings were retraction (76.6%) and tachypnea (67%). The MRDAI score of the majority of the cases was in the mild group (74.8%). Prematurity and chronic disease were detected in 14.6% and 26.8% of the cases, respectively. Atelectasis and consolidation were detected in 22.2% and 32.2% of cases on chest X-ray, respectively. CRP and ANC values were significantly higher in patients with atelectasis and consolidation on chest X-ray. 50.2% (251) of the cases were admitted to sevice and 14.4% (72) were admitted to intensive care unit. Mechanical ventilation support was performed on 10.2% (51) of the cases. Prematurity, consolidation and/or atelectasis in chest X-ray, high MRDAI score and continuous drug use

were evaluated as the most important risk factors for determining service admission by multivariate logistic regression analysis.

Consolidation and/or atelectasis in chest X-ray and high MRDAI score were evaluated as the most important risk factors for determining intensive care unit admission by multivariate logistic regression analysis.

Conclusion: The majority of RSV positive cases were found to be under 2 years of age and male. The cases were applied in winter especially in January. In our study, it was observed that RSV infections were more severe in cases with underlying chronic disease and prematurity, and these patients should be treated within inpatient clinics. Consolidation and atelectasis in chest X-rays showed that physicians played an important role in deciding hospitalization.

Key words: RSV, epidemiology, risk factors



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Respiratuar sinsityal virüs (RSV; Respiratory syncytial virus), bebeklik döneminde görülen bronşiolit ve pnömoninin en sık nedenidir. RSV, enfekte olan bebeklerin ve küçük çocukların yaklaşık %40'ında 2-5 gün içinde alt solunum yollarına ilerlemektedir. Bebeklerin %50–70 kadarı ilk 1 yaşta, %95'i 2 yaşına kadar RSV ile enfekte olmaktadır. Daha sonraki dönemlerde RSV'e karşı serum antikoru olmasına rağmen RSV ile reenfeksiyonlar geçirilebilmektedir. RSV anneden geçen antikor varlığına rağmen şiddetli seyredabilen nadir enfeksiyonlardandır (1,2).

RSV, sıklıkla 2 yaş altındaki çocuklarda görülmekte ve çoğunlukla üst solunum yollarından alt solunum yollarına doğru ilerlemektedir. Yaklaşık %2'si bu nedenle hastaneye yatırılmaktadır (3,4).

Hastada konjenital kalp hastalığı (özellikle pulmoner hipertansiyonla beraber soldan sağa şantlı olanlar), bronkopulmoner displazi, reaktif havayolu hastalığı, prematürelilik (özellikle 32 haftanın altında) ve küçük bebekler (3 ayın altında), gastrointestinal hastalık (malnütrisyon dahil), kistik fibrozis, immun yetmezlik varsa riskli hastalardır ve bunlarda hastaneye yatış öncelikle düşünülmelidir. Ayrıca kişiden bağımsız genel risk faktörleri , düşük sosyoekonomik durum, kalabalık aile, kısa süre anne sütüyle beslenme, sigara maruziyeti , ailede astım öyküsü olmasıdır (5).

Enfeksiyonların çoğu hafif seyirlidir, ancak kronik hastalığı olmayan çocukların %1'i ve risk grubu çocukların (kardiyopulmoner hastalıklı, immun yetmezlikli, prematüre doğanlar) en az yarısının hastaneye yatırılması gerekir. Yatış gereken çocukların çoğu 6 aylıktan küçük olup bunlarda enfeksiyon ağır seyreder. RSV' ye bağlı ölüm sekonder ikincil bakteriyel enfeksiyonların eşlik etmesi durumunda %18'e ulaşır. RSV enfeksiyonu sonrası tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) sık görülmektedir. Ayrıca morbiditesi yüksek olan nazokomiyal enfeksiyonlardan da sorumludur (5-9).

En sık klinik tablo bronşiolittir , pnömoniye de sık olarak yol açmaktadır. Hastaneye yatırılan bronşiolit olgularının %45-75'inden, pnömoni olgularının %15-25'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Yenidoğan da ise klinik atipiktir. Hafif ateş, irritabilite, beslenmeyi reddetme gibi ASYE'den çok, sepsise benzeyen bir klinik tablo göstermektedir. Yaşamın ilk aylarında apne nedeni olabilmektedir (1,10-12).

RSV ile oluşan ASYE'li bebeklerin çoğu hafif seyirlidir ve 1 hafta içinde iyileşmektedir. Hastane de kalış süresi ortalama 3 gün olup, hastalar için oksijen ve

hidrasyon sağlanmasının yeterli olduğu bildirilmiştir. Ancak hastaneye yatırılan bebeklerin %8 kadarı mekanik ventilatör ihtiyacı gösterebilmektedir (1).

RSV nin ek olarak uzun süreli morbiditesi de mevcuttur. RSV bronşioliti sonrası 2 yıl içinde %50'ye varan oranda tekrarlayan hışıltı atakları geliştiği bildirilmiştir. İlk hışıltı ataklarının çoğundan da RSV sorumludur. Hışıltının, RSV IgE'nin aracılık ettiği bir T helper 2 tipi hücresel immun yanıt ilişkili olduğu görülmüştür. Bu immun yanıtın, enfeksiyon geçirenlerde reaktif hava yolu hastalığına yatkınlık yaratıp yaratmadığı henüz kanıtlanamamıştır (1,12-14).

Tanısı için boğaz, burun, nazofarenksten sürüntü, aspirasyon ve yıkama ile alınan solunum yolu epitel örnekleri kullanılabilir. Altın standart tanı yöntemi nazofarenksten aspirasyon yöntemiyle alınan epitel örneğidir (15-17).

Hücre kültüründe izolasyon, viral enfeksiyonların tanısında en duyarlı ve en özgül yöntemdir. Son yıllarda bu alanda büyük değişiklikler olmuştur. Santrifüj kültür yöntemi ile virüslerin tanısında zamanında sonuç verme olanağı sağlanmıştır (18). Ancak kültürde virüsün üretilmesi 3-7 gün almaktadır ve duyarlılığı RSV'nin labilitesinden dolayı yanlış negatif sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle virüsün canlılığına bağlı olmayan ve hızlı sonuçlar veren yöntemler geliştirilmiştir : nazofaringeal sekresyonlarda virüsün antijenini saptayan Direk Floresan Antikor (DFA) ve Enzim Immünuassay (EIA) yöntemleri (10,19,20).

Nazofaringeal sıvıda DFA ve EIA ile antijen saptama testlerinin rutin kullanımı, spesifik antiviral tedavi kullanımı, hastane enfeksiyonlarının önlenmesi, gereksiz antibiyotik kullanımının engellenmesi için gereklidir. Ayrıca toplumda RSV enfeksiyonlarının sıklığının saptanması, aşı çalışmaları için epidemiyolojik bilgi toplanmasını sağlamaktadır (10,21,22).

Tanıda ardışık dönemde alınan çift serum örneğinde antikor artışına dayanan serolojik tanı zaman aldığı için kullanışlı değildir. Serokonversiyon oluşması için en az 2 hafta geçmesi gerekir ve 4-6 haftaya kadar uzayabilir. Serolojik tanıda sıklıkla EIA kullanılır. Ancak serolojik reaksiyonlar genellikle tercih edilmez. Altı ayın altındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada serolojik yöntemlerin RSV ile infekte bebeklerin sadece %41'ini saptadığı bulunmuştur (23,24,25).

RSV ile oluşan solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi pahalı ve sadece riskli grup hastalarda kullanılan Ribavirin dışında semptomatiktir. Reaktif hava yolu hastalığının tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan bronkodilatatörler, ilk hışıltı atağı ile

başvuran bebeklerin tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır ancak tedavideki etkinliği tartışmalıdır (26,27).

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocuk ölümlerinin başta gelen nedenlerinden olan ASYE'nin ilk 2 yaştaki en sık nedeni olan, hem hışıltı hem reaktif hava yolu hastalığı ile ilişkisi nedeniyle morbidite nedeni olabilen RSV önemli bir patojendir. Ülkemizde bir çok merkezde rutinde hızlı antijen saptama testlerinin kullanılmaması nedeniyle bir kaç çalışma dışında RSV sıklığı, klinik özellikleri, morbidite ve mortalite oranları çok iyi ortaya konulamamıştır.

Çalışmamızdaki amaç RSV enfeksiyonunun klinik tablosunu ve epidemiyolojik özelliklerini belirlemek ve servis, yoğun bakım yatış risk faktörlerini ortaya koymaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Respiratuvar Sinsityal Virus Özellikleri

2.1.1. RSV ' nin Tarihçesi

Respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ilk kez 1956 yılında pürülan burun akıntısı ve nezle şeklinde solunum yolu hastalığı olan 14 şempanzeden birinde izole edilmiştir (1). Başlangıçta 'şempanze koriza etkeni (CCA) olarak adlandırılmış, şempanzelerin bakıcılarının birinde de benzer hastalık tablosunun oluşması üzerine virusun asıl kaynağının insan olabileceği ve şempanzelere de insandan bulaştığı düşünülmüştür. Daha sonra Chanock ve arkadaşları biri bronkopnömoni, diğeri laringotrakeobronşitli (krup) iki bebekte CCA'a benzer bir virüs izole etmişler, sonradan bu virusun şempanze koriza etkeni olduğunu bildirmişlerdir (2). Bu virusun doğal kaynağının insanın solunum yolu olduğu ve virüsle enfekte hücre kültürlerinde yaygın sinsityumların geliştiği görülmüştür. Bu nedenle virüse 'Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV)' ismi verilmiştir (1,2).

2.1.2. RSV ' nin Sınıflandırması

RSV, Mononegavirales takımında yer alan segmentsiz negatif iplikli bir RNA virüsüdür. Bu takımda üç aile yer alır; Paramyxoviridae, Rhabdoviridae ve Filoviridae. Paramyxoviridae ailesi içinde dört cins yer alır (Tablo 1).

- a) Paramiksvirüs cinsi: Sendai virüs ve Human Parainfluenza virüs tip 1 ve 3
- b) Rubulavirüs cinsi: Kabakulak virüsü, Simian virüs 5, Newcastle Hastalığı virüsü, Human Parainfluenza virüs tip 2 ve 4
- c) Morbillivirüs cinsi: Kızamık virüsü.
- d) Pneumovirüs cinsi: Respiratuvar sinsityal virüsü, sığır solunum sinsityal virüsü (BRSV; bovine respiratory syncytial virus), koyun solunum sinsityal virüsü (ORSV; ovine respiratory syncytial virus), keçi solunum sinsityal virüsü (CRSV; caprine respiratory syncytial virus), fare pnömoni virüsü (PVM; pneumonia virus of mice) ve hindi rinotrakeit virüsü (TRTV; turkey rhinotracheitis virus).

RSV'nin antijenik ve morfolojik özellikleri Paramiksviridae ailesinin diğer üyelerinden farklı olması nedeniyle pnömovirüs cinsine dahil edilmiştir. Ayırıcı özellikleri arasında, genlerinin sayısı ve dizilişi ve nörominidaz ve hemaglütinin aktivitesinin olmayışı sayılabilir (29-33).

Tablo 1. Paramiksoviridae ailesinin sınıflandırması (İnsan patojenleri) ^(49,52)

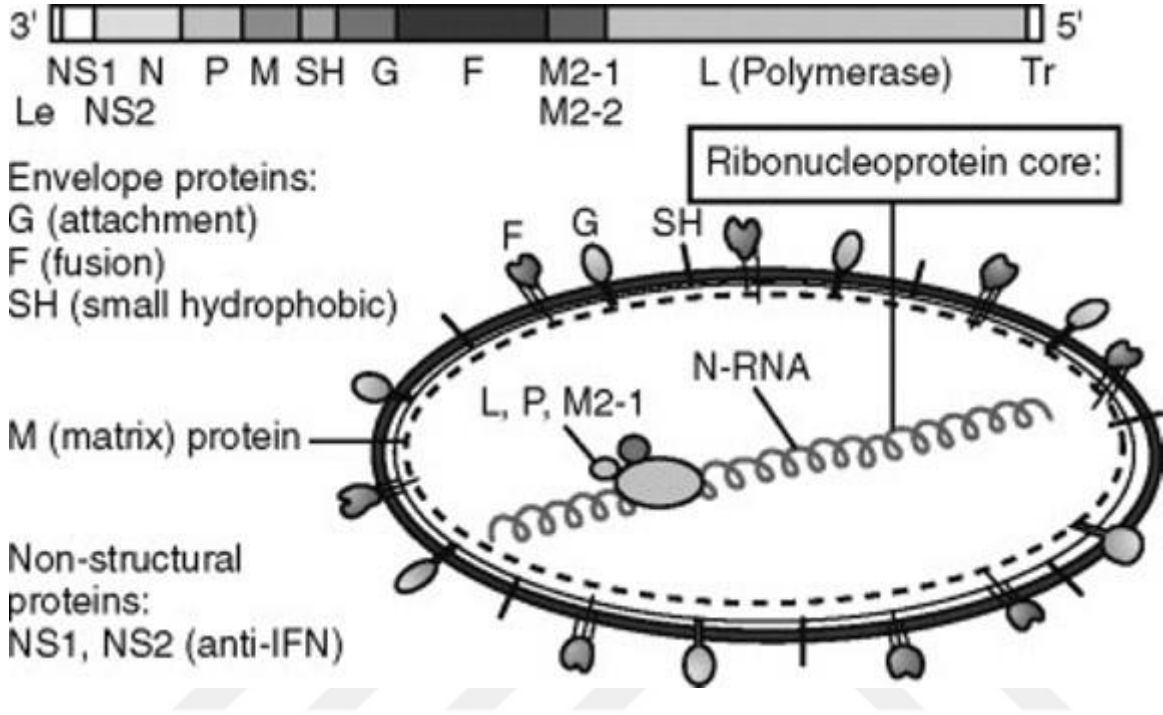
		Tür
Takım	Mononegaverales	
Aile	Paramiksoviridae	
Alt Aile(1)	Paramiksovirinae	
Cins	Morbilivirus	Measles virus
	Mumps virus	Parainfluenza virus tip 2 Parainfluenza virus tip 4
	Respirovirus	Parainfluenza virus tip 1 Parainfluenza virus tip 3
Alt Aile(2)	Pnömovirinae	
Cins	Pneumovirus	RSV
	Metapneumovirus	hMPV

2.1.3. Virüsün Mikrobiyolojik Özellikleri

RSV, segmentsiz, tek zincirli, negatif polariteli RNA virüsü olup zarfı lipid yapılıdır. Virionların şekilleri düzensiz , çapları 150 ile 300 nm arasındadır. Sferik ve filamentöz şekillerde bulunabilir. Hücre kültüründe üretildiklerinde çok miktarda filamentöz yapılar oluşturur. Bu yapıların önemi anlaşılamamıştır. Virionların büyüklükleri farklı olmasına rağmen her enfektif partikül genomunun tek fonksiyonel kopyasını içerir. Virionun büyüklüğündeki farklılık ve stabil olmayışı, yapının detaylı analizinde engel oluşturmaktadır. RSV nükleokapsidi simetrik heliks şeklindedir. (3). Zarf, konak plazma membranından köken alan lipid ve virüs tarafından kodlanan transmembran yüzey glikoproteinlerinden meydana gelir. Glikoprotein yapılar penetrasyonu sağlarlar (3,29,34).

RSV , hemagglütinasyon, hemabsorbsiyon, hemolitik ve nörominidaz aktivitelerine sahip değildir. Virüsün polimerazı virion içinde paketlenmiştir ve zarfın permeabilitesinin artması, iyon ve nükleotidlerin eklenmesi ile aktive olabilir. Böylece genomik RNA'nın viral m-RNA'lara transkripsiyonu başlar (3,32).

RSV genomu 10 viral proteini kodlar; viral zarfın 2 major yüzey glikoproteini (G ve F), 2 matriks proteini (M1 ve M2), 2 yapısal olmayan virion proteini (NS1 ve NS2), virionla ilişkili fakat kesin yerleşimi bilinmeyen küçük bir hidrofobik protein (SH), 3 nükleokapsidle ilişkili protein (N, P, L) (10,35,36) (Şekil 1).



Şekil 1. RSV'nin şematik görünümü Referans: Respiratory syncytial virus, Textbook of Pediatric Infectious Disease (6).

RSV'nin F proteini (füzyon proteini), paramiksovirüslerin F proteini ile benzerdir; virüsün penetrasyonunu ve sinsisyum oluşturmasını sağlar. Yeterli füzyonun oluşabilmesi için F, G ve SH proteinlerinin üçünün de mevcudiyeti gerekir. F proteini viral zarfın konak hücre membranına penetrasyonu ile enfeksiyon başlar. Enfekte olmamış hücrelerle enfekte hücrelerin füzyonu ile karakteristik sinsisyum oluşumu meydana gelir (3,37,38).

G proteini (bağlanma, tutunma proteini), virüsün hücreye bağlanmasından, antikor oluşumundan ve eriyebilir formu konakta bağışıklığın başlamasından sorumludur. G proteinine karşı spesifik antikorlar, virüsün hücreye adsorbsiyonunu önler. Bu iki major glikolize yüzey proteini virüsün enfektivitesi ve patogeneğinde önemli rol oynar (3,37,38). RSV, A ve B grup arasındaki antijenik ve aminoasit farklılıklarının en büyük sorumlusu G glikoproteinidir. (38,39) (Tablo 2).

F ve G proteinlerine karşı oluşan monoklonal ve poliklonal antikorlar ile virüs nötralize edilebilir (2,40). F proteinleri daha çok çapraz reaksiyon veren antikorları meydana getirirken, G proteinine karşı oluşan antikorlar daha çok gruba spesifiktir (38,40,41) (Tablo 2).

SH ufak hidrofobik proteininin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte ; penetrasyon, soyunma ya da virion morfogenezinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (3) (Tablo 2).

N proteini, ana nükleokapsid proteini. Genomik RNA'ya sıkıca bağlıdır. P proteini, ana viral fosfoproteindir. L proteininin viral RNA'ya bağlı RNA polimeraz olduğuna inanılır. P ve L proteinleri transkripsiyon ve replikasyonda önem taşır (3,42). Çoğu nonsegmente RNA virüslerinde tek matriks M proteini vardır. Pneumovirüsler, iki matriks proteini içermeleri ile (M1 ve M2) bir istisnadırlar. M1 proteini, nükleokapsit ve zarf arasındaki ilişkiyi sağlarken, M2 ise pnömovirüslere özeldir ve fonksiyonu henüz bilinmemektedir (3) (Tablo 2).

NS1 ve NS2 proteinleri, yalnızca enfekte hücrelerde buldukları için yapısal olmayan proteinler olarak kabul edilirler. Fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. RNA sentezinin regülasyonunda veya virion morfogenezinde rol aldığı ileri sürülmektedir. (3) (Tablo 2).

Tablo 2. RSV'un kodladığı proteinler ve bu proteinlerin fonksiyonu^(54,55,56)

	Protein	Fonksiyon
Yapısal proteinler	-	-
Zarf glikoproteinleri	G: bağlanma	Hücreye bağlanma
	F: füzyon	Hücreye giriş ve sınırlı oluşumu
	SH: küçük hidrofobik	Penetrasyon? Soyunma? Morfojeniz?
Nukleokapsid proteinleri	N: nukleoprotein	Transkripsiyon ve replikasyonu başlatma
	P: fosfoprotein	Transkripsiyonel aktivite
	L: büyük	RNA polimeraz aktivitesi
	M2-ORF 1	Transkripsiyon elongasyon faktör
Yapısal olmayan proteinler	-	-
	NS1	İnterferon üretiminin supresyonu?
	NS2	İnterferon üretiminin supresyonu?
	M2-ORF 2	Transkripsiyonun düzenlenmesi
	M1: matriks	Viral toplanma

2.1.4. Virüsün Antijenik Alt Tipleri

Günümüzde farklı araştırmacılar, virüsün iki majör antijenik grubunu tanımlamışlardır; Subtip A (Grup 1) ve Subtip B (Grup 2). Bu durum aşı gelişimi ve hızlı tanıda monoklonal antikorların kullanımı için çok önemlidir (43). Subtip A ve B arasında glikoprotein G bakımından antijenik farklılık saptanmıştır (45). A ve B suşları arasındaki antijenik akrabalık yalnızca %5 olarak tanımlanmıştır. Buda protein G nin testler için iyi bir antijen olduğunu gösterir (46,47).

F proteini aminoasit homolojisi ise iki grup arasında iyi korunmuş olup, F proteinine karşı gelişen nötralizan antikorların hem subtip A hem de B'de etkili

olmasını sağlamaktadır. A ve B suşları arasındaki F proteini aminoasit homolojisi >%90, antijenik benzerlik de yine yüksek oranda mevcuttur (27).

RSV subtip A'nın subtip B'ye göre daha yaygın olduğu bilinmesine rağmen, epidemilerin çoğunda her iki virüs subtipi birlikte görülmektedir (16,28). Mevsimden mevsime ve bölgeden bölgeye her subtipin görülme oranı değişebilmekte, bunun da yakın zamanda etrafta gezinen virus tiplerine karşı gelişmiş olan immunité nedeniyle genellikle birbirine antijenik akrabalığı en az olan tiplerin bir sonraki yıl etken olmasına yol açtığı bilinmektedir (29,30). Subtip A daha ciddi hastalık tablosuna neden olmaktadır. Bu olayın mekanizması açık değildir. Ancak viral genom veya proteinlerdeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (16). Bazı araştırmacılar her iki subtip ile oluşan hastalığın klinik ciddiyetinde farklılık olmadığını bildirmişlerdir (29). Subtip B izolatlarının laboratuvarında üretilmesi daha zordur. Bunun nedeninin subtip B'nin konakta, doku kültüründe daha yavaş ve daha düşük titrede üremesi olduğu sanılmaktadır. Subtip B'nin konakta immün stimülasyon ile ilişkili immunopatolojik etkileri daha azdır ve IgE veya inflamatuvar sitokinleri subtip A'ya göre muhtemelen daha az uyarmaktadır (16).

2.1.5. Virusun Dirençliliği

RSV, sıcaklık ve pH değışikliklerine hassas bir virüstür. Enfektivitesi 55°C'de 5 dakikada %10'a düşerken, 25°C'de 48. saatin sonunda %10'a, +4°C'de 7. günün sonunda %1'e düşer (30). Yavaş dondurma ve çözülmeye duyarlı olan virüs – 30°C'de yavaşça dondurulup çözülmeye bırakılırsa enfektivitesini kaybeder (31). RSV asit pH'da dayanıksızdır (32). Eter, kloroform ve çeşitli deterjanlarla (%0.1'lik sodyum deoksikolat, sodyum dodesil sülfat ve triton X-100) çabuk inaktive olur (30). RSV gliserin ya da sükröz eklenmiş alkol-kuru buz karışımı içinde hızlı dondurma işlemi uygulanarak saklanabilir. Solunum yolu salgılarında bulunan RSV, oda sıcaklığında gözeneksiz yüzeylerde 3-30 saat canlı kalırken, gözenekli yüzeylerde canlı kalma süresi 1 saatten kısadır. Ellerde de RSV'nin enfektivitesi genellikle 1 saatten kısadır (33).

2.1.6. Hücre Kültüründe ve Hayvanlarda Üreme

HEp-2, HeLa ve A549 hücreleri RSV'nin tayininde ve üretilmesinde uygun hücrelerdir. Seri üretim sırasında hücre kültürleri, duyarlılıklarını yitirebilir ve karakteristik sinsityum oluşumu azaldığı için sitopatik etki görülmeyebilir (34).

RSV'nin replikasyonu ve sinsitya formasyonu için ortamın glutamin ve kalsiyum içermesi gerekir. Hücre kültürlerinde sinsitya formasyonu 3-5 gün içinde ortaya çıkar. RSV enfektivitesini, saklama ve pürifikasyon sırasında hızla kaybeder; magnezyum sülfat gibi stabilize edici ajanlar kullanılarak kısmen önlenabilir (1,35).

2.2. Epidemiyoloji

RSV çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan başlıca viral solunum patojenlerinden biridir (36,37). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünyadaki sıklığı yaklaşık yılda 64 milyon vaka ve RSV'e bağlı yıllık ölüm sayısı 160 000 olarak belirlenmiştir (36). Çocuklarda yıllık 120 000 hastane yatışına neden olmakta ve bu sıklık giderek artmaktadır (8,39,40). 1980-1996 yılları arasında yürütülen bir çalışmada RSV'ün tüm dünyada <5 yaş çocuklarda 34 milyon akut alt solunum yolu enfeksiyonu epizotuna ve 3.4 milyon hastane yatışına neden olduğu bildirilmektedir (10).

Dünyanın her yerinde mevsimsel salgınlara yol açabilir. Kuzey yarım kürede Kasım -Nisan ayları arasında görülürken, güney yarım kürede Mayıs-Eylül ayları arasında görülmektedir. Tropikal bölgedeki salgınlar yağmur mevsiminde görülüp, ılıman iklimlerdeki kadar ağır seyretmemektedir (44-46). Bebeklerin 2/3'ü yaşamın ilk yılında enfekte olur ve %95'i 2 yaşına kadar seropozitif hale gelir (47,48).

Prematüre bebekler, bronkopulmoner displazililer, konjenital veya kazanılmış immün yetmezliği olanlar, hematolojik malignitesi olan çocuklar, kistik fibrozisli çocuklar, evde oksijen tedavisi alan hastalar ve nörolojik, metabolik problemi olan çocuklar RSV için yüksek risk taşırlar (15,16,49-51). Kronik hastalığı olmayıp hastaneye yatışı gerektiren bebeklerde mortalite %0.5-1 iken, prematüre ve altta yatan akciğer hastalığı olan bebeklerde mortalite %3-5 ve ciddi kardiyak bozukluğu olanlarda mortalite %3-33 olarak bildirilmektedir (52-61). Konjenital kalp hastalığına pulmoner hipertansiyonun eşlik etmesi halinde mortalite oranı yaklaşık iki kat artmaktadır (15,16,49-51). Erkek cinsiyet, 6 aylıktan küçük olma, anne sütü almama, anneden geçen antikörlerin düşük düzeyde olması, RSV mevsiminin ilk yarısında doğmak diğer risk faktörleri olarak sayılabilir (15,49,57-62).

Burun ve konjunktival mukozaya virusun inokülasyonu sık bulaş yoludur (63). Önlem amaçlı dikkatli el hijyeni, temas ve damlacık izolasyon önlemlerinin alınması, önlük, eldiven, maske ve gözlük kullanılması önerilir (8,40,64).

2.3. Patogenez

İnkübasyon süresi 2-8 gün olmakla beraber viral saçılmanın 3 haftaya kadar uzayabildiği görülmüştür (62,65). Virusun bulaşması burun ve gözden olur. Başlangıçta virüs nazofarenkste replike olur. Hastalığın ağırlığı ile virüs atılımı arasında kolerasyon vardır (35,63). Virusun üst solunum yolundan alt solunum yoluna yayılımı hücrelerin intrasitoplazmik köprüleri aracılığıyla gerçekleşir. (6). Diğer mekanizma da, enfeksiyonun alt solunum yoluna makrofajların göçü yoluyla taşınmasıdır. Çocukların enfeksiyonu sırasında viremi tanımlanmamıştır ancak RSV antijeni mononükleer lökositlerinde tesbit edilmiştir (6,63).

ASYE belirtileri, burun akıntısını takiben 1-3 gün içinde başlar ve virüs bronş ve bronşiolere yayılır. RSV antijeninin derin tabakalara penetre olmadığı ve respiratuar epitelin yüzeysel tabakalarına sınırlı kaldığı gösterilmiştir. İmmün yetmezliği olan vakalarda fatal RSV enfeksiyonları tanımlanmıştır; major patolojik bulgular peribronşial mononükleer infiltrasyon, küçük havayolları epitelinde nekroz, lümende tıkanıklık, hiperinflasyon ve atelektazidir (66-69). Fatal durumlarda virusun böbrek, karaciğer ve miyokard gibi diğer organları da tuttuğu gözlenmiştir (6,64).

Klinik iyileşme olduğu halde virüs atılımının devam ettiği saptanmıştır. Bazı araştırmacılara göre ise sekretuar antikor oluştuğu zaman (klinik iyileşme dönemi) virüs atılımı sonlanır. Ciddi bağışıklık yetersizliği olan hastalar virüsle persistan enfekte olurlar. RSV bronşiyolitli infantların havayollarında yoğun nötrofil infiltrasyonu görülmüştür (70-73). Enflamatuar hücrelerden salınan interlökin-8 nötrofil göçüne sebep olmaktadır. Akut bronşiyolitli infantların havayollarında nötrofil elastaz bol miktarda bulunmaktadır ve bu proteaz aktivitesinin çoğundan sorumludur (73,74). Çalışmalarda, viral titrelerin şiddetli semptomlar başlamadan önce düşmesinden dolayı, semptomatik dönemde antiviral tedaviden ziyade enflamasyon kontrolü gerektiği fikri öne sürülmüştür (75).

Bebeklerde ciddi RSV enfeksiyonuna bağlı ; nekroz, bronşioleler epitelin proliferasyonu ve silyalı epitel hücrelerinin harabiyeti, lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan peribronşioleler infiltrat ve mukozal epitel hücrelerinin arasında lenfosit migrasyonu vardır. Submukozal doku ödemlidir ve bol mukus sekresyonu vardır. Mukus bronşiolelerin tıkanmasına ve distal hava yollarının kollapsına yol açar. Pnömonide alveol duvarları mononükleer hücre infiltrasyonuna bağlı olarak kalınlaşır (4,6). Patolojik değişiklikler viral sitopatik etki ve konağın immün yanıtına bağlıdır.

Hücresel ve hümorale immün yanıtlar enfeksiyondan iyileşmede önemli olmasına rağmen, patogenez ve geç sekelde de rol oynayabilir (8,48,76,77).

RSV bronşioliti sonrası %22-76 oranında tekrarlayan hışıltı atakları görülmektedir (48). Hışıltının sebebi RSV ile enfekte hücrelerin IgE ile kaplı olmasıdır; nazofaringeal sekresyonlarında RSV spesifik IgE %45 oranında saptanmıştır (78). RSV titresi, hipoksinin şiddetiyle korele bulunmuştur (48,78).

Yapılan bir çalışma sonucunda bronşiolitin hücresel immünitinin aktivasyonu, hışıltının bir Th-2 yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (79). İnsan ve farelerde glikoprotein G'yi tanıyan RSV spesifik T helper hücreler, Th 2 CD4 pozitif hücrelerdir; IL-4, IL-5, IL-10 yaparlar. Etkili bir yanıt için Th-1 ve efektif bir sitotoksik T hücre popülasyonu gerekir. Glikoprotein G'yi tanıyan CD4 pozitif Th-2 hücrelerinin aktive olmasıyla hışıltının ortaya çıkmaktadır (78,79). RSV enfeksiyonu ile birlikte ve sonrasında oluşan hışıltı, Th-2 tipi hücresel yanıtla ilişkili iken, RSV'ye karşı immünite oluşumu ve iyileşme büyük oranda, F glikoprotein spesifik sitotoksik T lenfositlerin aracılık ettiği hücresel immün yanıtla bağlıdır (1,48).

LC4 astımda hava yolu hiperreaktivitesinde major rol oynayan potent bir düz kas kasıcısı ve mukus yapım uyarıcısı olan kimyasal bir mediyatördür. LC4, RSV bronşiolitli bebeklerin nazofaringeal sekresyonlarında bol miktarda bulunmuştur. LC4, RSV-IgE yanıtı olanlarda, olmayanlara oranla yüksek bulunmuş ve LC4 konsantrasyonları, RSV-IgE yanıtı ile direk olarak korelasyon göstermiştir (48).

Son yıllarda makrofajların da RSV enfeksiyonu için hedef olduğu ve çeşitli sitokinler ve mediyatörleri salgıladıkları gösterilmiştir. Makrofajlar da RSV ile enfekte olup, virüsü çoğaltarak ve klas II HLA-D2, IL-1 β ve TNF- α protein ekspresyonuyla akciğer immün yanıtını ve RSV'nin neden olduğu doku hasarını düzenlediği gösterilmiştir. Makrofajlar virüs enfeksiyonunu sınırlayabilir. RSV hücreden hücreye sınırsız formasyonu yaparak hücre dışı alanda inaktivasyondan kurtulabilir (77).

Normal koşullar altında epitel tabaka, çevre ile hava yolu arasında esas bariyerdir. Ancak çevresel uyarılarla temastan sonra epitel doku çeşitli proinflamatuvar mediyatörler ve sitokinler salgılayarak lokal inflamatuvar yanıtları değiştirirler. Epitel hücreleri tarafından yapılan kemokinler (lökosit kemotaktik moleküller) inflamatuvar hücrelerin mukozal dokularda toplanması ve aktivasyonunu düzenler. Kemokinlerin 2 alt grubu: CXC kemokinlerin nötrofiller üzerinde potent aktivitesi varken, CC kemokinler eozinofil, bazofil ve monosit fonksiyonlarının aktivatörüdür. CC kemokinler; monosit kemotaktik protein (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein (MIP-

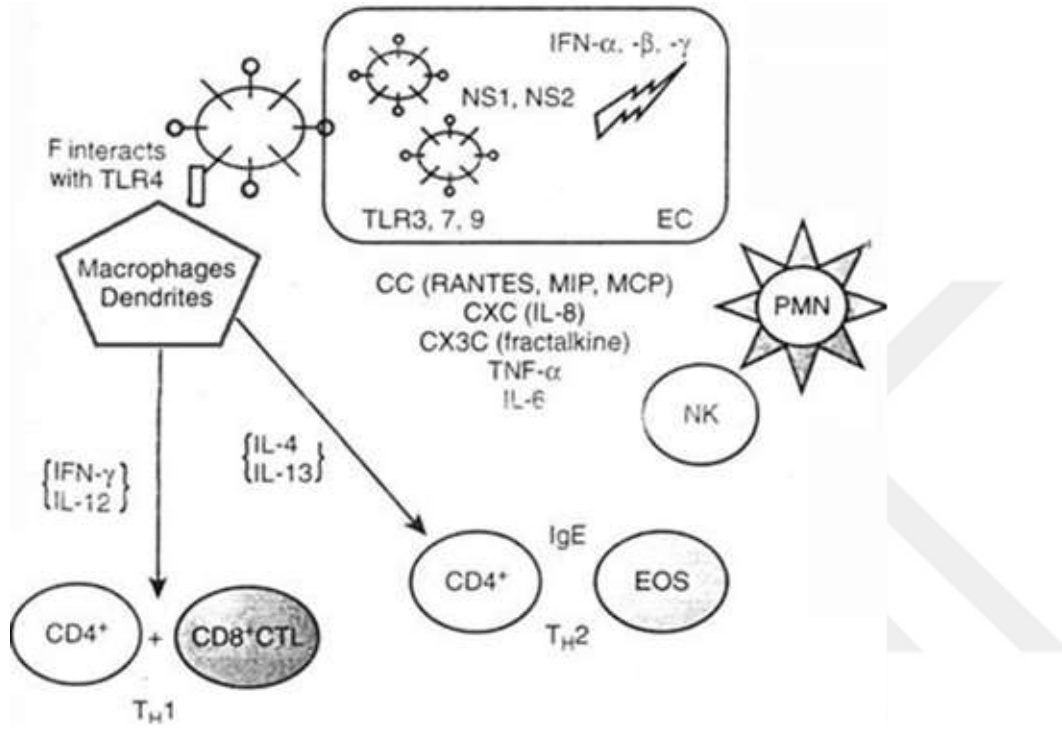
1), ve RANTES (Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted) dir. RSV enfeksiyonunun RANTES yapımını indüklediği in vitro olarak gösterilmiştir. Eozinofil ve bazofillerin toplanması ve aktivasyonu nazofaringeal sekresyonların histamin ve eozinofilik katyonik protein konsantrasyonlarının artmasına ve hışıltıya sebep olur. Son zamanlarda RANTES ve MIP-1, CD8 pozitif T lenfositlerden salınan HIV baskılayıcı moleküller olarak görülmekte ve antiviral etkileri araştırılmaktadır (80).

Akut bronşiolitli bebeklerin bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında surfaktan protein-A (SP-A) ve desatüre fosfotidil kolin (DSPC) düşük bulunmuştur. Bronşiolitte tedaviye yanıtın iyi olmaması ve prematürelde hastalığın daha ağır seyretmesinin sürfaktan eksikliği ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bronşiolitte sürfaktanın rolü, mekanik ventilasyon gerektiren ağır olgularda sürfaktan tedavisinin yararının belirlenmesinde önemlidir ve yapılan araştırmalarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir (81).

2.4. Bağışıklık

RSV enfeksiyonuna karşı doğal immünite tam değildir. Tekrarlayan enfeksiyonlar sıktır. Birincil enfeksiyondan sonra, şiddetli ASYE nadiren oluşur (82). Büyük çocuklar RSV'ye karşı nötralizan antikora sahiptir ve geçirilen enfeksiyon tekrarlayan enfeksiyon şeklindedir (83,84). Birincil enfeksiyon sırasında oluşan nötralizan antikörlerin titresini ile tekrarlayan enfeksiyon arasında ilişki yoktur; antikörler kısa süreli olmaları nedeni ile tekrarlayan enfeksiyona karşı koruma sağlamazlar (85,86). Nötralizan antikör titreleri 10. günde artmaya başlar, 20-30. günlerde pik seviyeye ulaşır. Tekrarlayan enfeksiyonlarda titre daha erken dönemde artıp pik seviyeye ulaşma da daha hızlıdır. Bebeklerde anneden geçen antikörler enfeksiyona karşı tam koruma sağlamasalar da ağır RSV enfeksiyonlarına karşı koruyabilmektedir (87,88). Bir çalışmada maternal antikör seviyesinin 20 RU/ml düzeyinin üzerinde olması koruyucu cut-off değer olarak bildirilmiştir (89). Sitotoksik T hücrelerinin aracılık ettiği korunma kısa sürelidir. Sekretuar antikörler muhtemelen solunum yollarından virus eliminasyonunda baskın rol oynar. Alt solunum sisteminin korunmasında serum antikörlerinin yüksek seviyeleri rol oynarken, üst solunum sisteminin korunmasında lokal immünite daha önemlidir(6,83). RSV enfeksiyonunu takiben anti-RSV IgA antikoru gelişir. RSV IgA'nın gelişmesi ile virusun solunum sisteminden kaybolması eş zamanlı olmaktadır. Ancak IgA eksikliği olan hastalarda şiddet ve insidansın fazla olmaması, viral yayılımı azalttığını ancak enfeksiyon

oluşumunda etkili olmadığını düşündürmektedir (76,82). RSV ile enfekte çocuklar da IgM, erken ortaya çıkıp kaybolurken IgG daha geç oluşur. Bebekler özellikle G proteinine karşı daha düşük antikor yanıtı oluştururlar. IgA ve IgE yanıtı, F proteini ile ilişkilidir (1). Hücrel immünite patogeneizde, enfeksiyonun sınırlandırılmasında ve iyileşmede ; humoral immünite ise reenfeksiyonların önlenmesi ve şiddetinin azaltılmasında önemlidir (76,90).



Şekil 2. RSV'ye karşı gelişen immün sistemin şematik görüntüsü

2.5. Tanı

2.5.1. Klinik Tanı

Sadece fizik muayene ile RSV enfeksiyonu tanısının kesin konulması mümkün değildir. Klinik tanı çocuğun yaşı, bronşiolit tablosu ve RSV mevsimi süresince gelişmesine dayanarak konmaktadır (91). Özellikle altı aydan küçük bebeklerde RSV mevsiminde gelişen ASYE vakalarında RSV enfeksiyonundan şüphelenilmelidir. Ayırıcı tanıda parainfluenza tip 3, adenovirüsler ve Klamidya trachomatis düşünülmelidir. Ayrıca allerjenlerin neden olduğu veya yabancı cisim aspirasyonuna bağlı gelişen durumda akılda tutulmalıdır (6). Bronşiolit ayırıcı tanısında, anflaksi, krup, bakteriyel bronkopnömoni, salisilat zehirlenmesi, bronkopulmoner displazi, konjenital kalp ve akciğer hastalıkları, kistik fibrozis, kardiyak yetmezlik, H tipi

trakeoözofageal fistül, primer silyer diskinezi, gastroözofageal reflü, trakeomalazi, bronkomalazi, vasküler ringler yer almaktadır (6,92,93).

2.5.2. Laboratuvar Tanısı

Kesin tanı, hastaların solunum yollarından alınan örneklerden hücre kültürü ve shell-vial testleri ile virusun izolasyonu ile veya Direkt Floresan Test (DFT) ve Enzym-linked Immunosorbent Assay (ELISA) gibi hızlı tanı testleri kullanılarak virusun antijen yapısının gösterilmesi ile konulmaktadır (14). Ayrıca polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile direkt tanısı mümkündür (19,93). RSV antijenlerine karşı oluşan antikör yanıtı; nötralizasyon testi (Nt), ELISA ve Indirekt Floresan Test (IFT) gibi serolojik testlerle gösterilir (19). Enfeksiyonun tanısı için materyal olarak; burun, boğaz ya da nazofaringeal sürüntü örnekleri veya yüksek oranda virüs içeren burun yıkama suyu alınmalıdır (19)(Tablo 3).

2.5.2.1. Hücre Kültürü

Hücre kültürü, viral enfeksiyon tanısında "altın standart" yöntemdir. Örneğin uygun bölgeden ve ilk 72 saat içinde alınması gerekir Viral enfeksiyonların tanısında alt solunum yolu örneklerine gereksinim yoktur. En uygun örnek, nazofarenksten sonda kullanılarak aspirasyonla alınmış örnektir. Örnek, özel transport besiyerinde ve buz üzerinde mümkün olduğunca çabuk laboratuvara gönderilmelidir. Örneğin hiç bekletilmeden hücre kültürüne ekilmesi gerekmektedir. Uzun süre bekletmeler için -70°C'de dondurulması, tekrarlayan dondurup çözme işlemlerinden kaçınılması gerekmektedir (94,95).

İnsan larinks epitelyal karsinoma (Hep-2) hücre kültürleri RSV'nin üretilmesi için en duyarlı hücre kültürü olup serviks epiteli karsinoması hücre kültürü (HeLa) ve Afrika yeşil maymun böbrek hücre kültürü (Vero) de kullanılabilir. Virusun karakteristiği olan sinsityum oluşumu en iyi Hep-2 hücre kültüründe izlenmektedir (1,3,35).

Hücre kültürü tipinin yanında; hücre tabakasının yoğunluğunun, kullanılan besiyerinin, virusun yapısının ve enfeksiyonun çeşidinin optimal üreme ve sinsityum oluşumunda etkileri vardır (5,6). RSV'nin üretilmesi için kullanılan besiyerinde glutamin ve kalsiyum varlığı virusun üremesinin ve sitopatik etkisinin (CPE) optimal olmasını sağlar (6). RSV'de karakteristik CPE genelde 3-7 gün içerisinde oluşur. CPE, füzyona uğramış çok nükleuslu dev hücreler ile geniş sinsityumlar ve sitoplazma içinde eozinofilik granüllerin varlığı şeklinde özetlenebilir (83). B alt

grubundan virüsler daha zor ürer ve karakteristik sınırlarını oluşturmayabilir. Üst solunum yolundan virusun izolasyonu, yeni enfeksiyonu gösterir (6,96) (Tablo 3).

2.5.2.2. Santrifüj ile kültür (Shell-Vial) yöntemi

Bir çeşit hızlı hücre kültürü yöntemidir. İçinde lamel bulunan tüpe hücre süspansiyonu ile hastadan alınan örnek birlikte konular, sonra düşük hızda santrifüj yapılır ve 24-48 saat inkübe edilir. İnkübasyon sonrası lamel üzerindeki hücre tabakası RSV ile enfekte ise fluorescein isothiosyanata bağlı özgül anti- serum ile boyanıp boyanmadığına göre floresan mikroskopla bakılarak tanısı konulabilir (97,98).

2.5.2.3. Viral antijen tayini

Antijen saptama testleri canlı olmayan virüsleri saptayabilirler, kültüre göre daha hızlı sonuç verirler ve maliyet oranları daha düşüktür (99). Hızlı tanı gereksiz antibiyotik kullanımını önlemesi açısından faydalıdır. Aşı çalışmaları için de epidemiyolojik bilgi toplanmasını sağlamaktadır (90). Virüs inaktive olsa bile viral antijenler tayin edilebilirler. Dezavantajı, virüs izolasyonu kadar duyarlı olmayışıdır. Monoklonal antikorların kullanıma girmesiyle çoğu viral antijen tayin eden yöntem özgül sonuçlar vermektedir. Ancak sadece aranılan virüs ya da virüsleri saptayabilir. Eğer klinisyen doğru virüsten şüphelenmemiş ise viral enfeksiyonların tanısı atlanabilir. Kullanılan testler; indirekt/direkt floresan antikor, enzim immün assay ve immünokromatografik yöntemleridir (90,99) (Tablo 3).

2.5.2.4. İndirekt floresan antikor (IFA) ve direkt floresan antikor (DFA)

Örneklerinin bir lama yayılıp tesbit edildikten sonra indirekt veya direkt floresan antikor boya ile boyanıp floresan mikroskopla değerlendirilmesine dayanır. DFA testi hızlı tanıda standart test haline gelmiştir. RSV ile enfekte epitel hücrelerinin sitoplazmalarında büyük, inklüzyon benzeri cisimciklerin görülmesi pozitif sonuç olarak değerlendirilir. IFA tekniğinin dezavantajı sonuçların subjektif değerlendirilmesidir. Testin pozitif saptanabilmesi için örneklerin yeterli miktarda olması gerekir. Pozitif sonuç için canlı virüs gerekli olmadığından duyarlılığı kültürden yüksektir. Hem direkt hem de indirekt IFA yöntemlerin sensitivitesi genel olarak %80-90, monoklonal antikorlar için %95-100 olarak bildirilmektedir (100). Özgünlüğü kullanılan antiserum veya monoklonal antikorun kalitesine ve sonuçları değerlendiren kişinin deneyimine bağlıdır (99,101) (Tablo 3).

2.5.2.5. Enzim immün assay (EIA) yöntemleri

Son yıllarda EIA teknikleri immün floresan antikor boyama tekniklerinin yerini almaktadır. Solid faz EIA, anti-RSV antikoruna ile kaplı solid bir desteğin RSV antijenini yakalaması esasına dayanır ve sonuçlar spektrofotometre ile kantitatif olarak okunur. Membran EIA ise hasta başı yapılan ve spektrofotometri gerektirmeyen bir yöntemdir. Çok sayıda örnek aynı zamanda değerlendirilebilir. DFA gibi hem canlı hem cansız virusun antijenini saptayabilir, ayrıca deneyimli personel ve floresan mikroskop gerektirmez (99,101) (Tablo 3).

2.5.2.6. İmmünokromatografik yöntem

İmmünokromatografik yöntemde, kişinin uzman olması gerekmez, özel koşullara ve ekipmana ihtiyaç yoktur ; kolay ulaşılabilir, uygulanabilir ve ekonomiktir. ELİSA objektif olması, direkt immünfloresandan daha hızlı, daha basit ve daha çok sayıdaki örneğin birlikte incelenmesine olanak sağlaması yönünden avantajlıdır. Duyarlılığı %85-95, özgüllüğü %95-99 arasında değişmektedir. Dezavantajları; sensitivitesinin düşük olması, “gri zon” adı altında belirsiz sonuçlar verebilmesidir (102) (Tablo 3).

Tanıda kültür ve hızlı antijen testlerinden birinin birlikte kullanılması önerilmektedir. Böylece canlı olmayan virüsler saptanıp yanlış negatif sonuçlar azalır ve kültür sayesinde diğer virüsler de saptanabilir. Güvenilir laboratuvarlarda bu testle pozitif sonuç alındığında kültüre gerek yoktur ve sadece RSV antijeni (-) olan örneklerin kültürünün yapılmasıyla iki yöntemin üstün olan yönleri birleştirilmiş olur. (99,101).

2.5.2.7. Polimeraz zincir reaksiyonu

RSV RNA'sı ters transkripsiyonla komplementer DNA ya dönüştürüldükten sonra PCR ile amplifiye edilir. Bu metodla 24 saat içinde bir virüs tayin edilebilmektedir. Gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) kullanıldığında virusun miktarı da belirlenebilir (103). Tekniğin duyarlılığı yüksek, özgüllüğü ise düşüktür. PCR metodu deneyimli teknisyen gerektirmemesi, kısa sürede sonuç vermesi ve duyarlılığının yüksek olması nedeniyle faydalı bir methodur. Ancak kontaminasyona elverişli olması ve aletlerinin pahalı olması dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır (104).

2.5.2.8. Serolojik testler

Akut ve konvelesan dönemde alınmış çift serum örneğine ihtiyaç olması bu yöntemi zaman alıcı hale getirmektedir. Serolojik yöntemler arasında nötralizasyon, hemagglütinasyon inhibisyon, kompleman fiksasyon ve ELİSA (enzim immunsorbent assay) yöntemleri sayılabilir. RSV spesifik Ig G titresinde >4 kat artış tanı koydurucudur ve bazal bir titre mevcut olduğunda duyarlılığı $\geq 90\%$ a ulaşmaktadır. Ancak retrospektif bir tanı yöntemi olmaktan çok öte gidememektedir (105,106). IFA, EIA, nötralizasyon, kompleman fiksasyon yöntemleri ile semptomların başlangıcından 5-8 gün sonra RSV Ig M kanda saptanabilir ve haftalarca pozitif kalabilir. Bebeklerde maternal RSV Ig G çapraz bağlanma sonucu yanlış pozitifliklere neden olabilir. Meurman O. ve ark. (107) çalışmasında semptomların başlangıcından sonraki 10-20 gün arasında RSV IgM %73 oranında pozitif saptanmış olup, bazı hastalarda antikor oluşumu 20. günde bile saptanamaz iken bazı olgularda antikorların ömrünün 68. güne kadar bile uzayabildiği bildirilmiştir. Welliver RC. ve ark. (108) çalışmasında RSV IgM 1- 3 ay arası bebeklerde %13, 3-6 aylık bebeklerde %50, 6-12 aylık bebeklerde %71 olarak bildirilmiş olup, yaşla RSV IgM saptanmasının arttığına dikkat çekilmiştir.

Tablo 3. RSV tanısında kullanılan yöntemlerin avantaj ve dezavantajlarının değerlendirilmesi

Tanı yöntemi	Avantajları	Dezavantajları
Hücre kültürü	Karakteristik sınırsız CPE tanımlamayı sağlar Sensitivitesi yüksek	Zaman alıcı Doğrulamalı bir tanı yöntemine ihtiyaç duyar Hücre serilerinin oluşturulması tecrübeli eleman gerektirir
Viral antijen tayini (IFA ve EIA)	Ticari kitleri kolay temin edilir Hızlı tanı sağlar Çok sayıda örnekte çalışmaya olanak tanır	Yanlış sonuç verebilir Genotip tayini yapmaz
PCR Real-time PCR	Yeni ve tanımlanmamış virüsleri tesbit edebilir Erken viral tanı sağlar Hızlıca doğrulama testi uygulanabilir Yüksek sensitivitesi ve spesifitesi mevcuttur	Yüksek sensitiviteye rağmen bazen kontaminasyonu engelleyici maddeler yüzünden yanlış pozitif sonuç verebilir Bir tüpte ancak belirli sayıda virüsü saptar Yüksek maliyetlidir
Serolojik yöntemler	Ucuz Akut dönem geçtikten sonra da tanı konmasını sağlar	Aktif enfeksiyon sırasında tanıya fayda sağlamaz

2.6. Klinik

Bir sütçocuğunun RSV ile ilk karşılaşması hafif burun akıntısı ile karakterize nezleden ağır solunum sıkıntısı ile seyreden bronşiolit ve pnömoniye kadar değişken olabilir. Altı aylıktan önce birincil RSV enfeksiyonu geçiren çocukların %45'in de bronşiolit ve pnömoni görülürken, 2-5 yaş arası çocukların sadece %5'inde görülmektedir (108-110).

Pnömoni ve bronşioliti ayırmak zordur ve iki klinik tablo birlikte olabilir. Hışıltı, ronküsler, raller ve akciğer grafisinde infiltrasyon her ikisinde de bulunabilir. İnfiltrasyon bronşiolitte atelektaziye, pnömönide enflamasyona bağlıdır (90). Farklı çalışmalarda 2 yaş hatta 5 yaş altı pnömoni olgularının %5-40'ında, bronşiolitlerin ise %50-90'ında RSV saptanmaktadır (6). RSV'ye bağlı ASYE'lerinde akciğer grafisinde en tipik olan interstisiyel infiltrasyon ve havalanma fazlalığıdır. RSV nedeniyle yatış gerekenlerin %50'den fazlasında havalanma fazlalığı bulunur ve genellikle

peribronşial kalınlaşma eşlik eder. %15 olguda havalanma fazlalığı tek başınadır, %20-25 olguda ise konsolidasyon bulunabilir. Plevral efüzyon nadir gelişir (111) .

Rutin laboratuvar testleri tanıda yetersizdir. Beyaz küre sayısı normal veya hafif/orta yüksek, periferik yayma lenfosit hakimiyetindedir (46,82,90).

Yaşamın ilk 2-4 haftasında RSV enfeksiyonu nadirdir; bebeklerin çevre ile iletişiminin sınırlı olması ve maternal antikorların yüksek düzeyde varlığı ile açıklanabilir. Yenidoğandaki RSV enfeksiyon bulgularının silik olması tanıda gecikme ve mortaliteye sebep olur (112,113). Altı haftalıktan küçük bebeklerde sistemik belirtiler hakimdir ve apne riski belirgindir; çoğu hafif ateş, iritabilite, letarji, emmeme gibi belirtilerle sepsis ön tanısı ile yatırılırlar. RSV bebeklerin % 10-20'sinde, yenidoğanların % 35'inde apneye neden olur. Özellikle uyku apnesi süresi ve sıklığını arttırır (46,90).

RSV, bronşiolit ve bronkopnömoninin yanında farenjit, konjunktivit, laringotrakeit (krup), akut otitis media nedeni de olabilir. RSV enfeksiyonları sırasında otitis media oluşumunda rol oynayan iki mekanizmadan birincisi orta kulağın direk enfeksiyonu ikincisi de östaki tüp disfonksiyonunun kolaylaşmasıdır. RSV enfeksiyonlu çocukların %75'inde orta kulak sıvısında RSV saptanmıştır. Bakteriyel patojenle birlikte RSV koenfeksiyonu, otit belirtilerinin uzamasına ve antibiyotik tedavisine yanıtın yetersiz olmasına neden olabilir (82,114).

Büyük çocuklarda görülen enfeksiyonlar genellikle tekrarlayan karakterde üst solunum yolu enfeksiyonu ve bazen de trakeobronşit şeklindedir (4,6,83).

RSV nadiren santral sinir sistemi hastalığı ile ilişkili olabilir, ancak bu hastalıklardaki rolü açık değildir. RSV menenjit, myelit, ataksi gibi hastalıklarda gösterilmiştir. Bu durum koinsidans gibi düşünülmesine rağmen menenjit ve myelitli bazı çocukların beyin omurilik sıvısında RSV spesifik antikor saptanmıştır (82).

2.7. Tedavi

2.7.1. Destek tedavisi

ASYE'lerin tedavisinde destekleyici tedavi çoğu vakada tek başına yeterlidir. Hipoksi durumunda nemli oksijen verilmesi, intravenöz yolla hidrasyonun sağlanması önemlidir. Bebeğin başının 10-30 derece olacak şekilde yatırılması rahat soluk alıp vermesini sağlar. Buhar tedavisi onaylanmamıştır ve refleks bronkospazmı uyarabilir (1,46).

2.7.2. Bronkodilatatör tedavi

Nebulize veya oral albuterol ve salbutamol (β adrenerjik reseptör agonistleri), nebulize ipatropium bromide (antikolinergik aerosol), nebulize metaprolol (β 1 adreno reseptör agonisti) kullanılan çeşitli bronkodilatatörlerdir. Albuterol gibi β 2 adreno reseptör agonistleri ile yapılan tedaviler sadece ılımlı ve kısa süreli bir klinik düzelme sağlarlar (115). Rasemik epinefrin solunum sıkıntısını azaltsada yatış süresini etkilememektedir (116). Epinefrinin etkisinin sempatik sinir sisteminde α adreno reseptör stimülasyonu sonucu mukozal ödemde azalma ve havayolu çapında artış sağlayarak olduğu düşünülmektedir (117). Çok küçük bebeklerde β -adrenerjik reseptörlerin ve hava yollarındaki düz kasların azlığı nedeniyle β agonistlerin etkili olmayacağı düşünülmesine rağmen, yenidoğanlar dahil çok küçük bebeklerde bu ilaçların etkili olduğunun gözlenmesi nedeniyle bu görüş terkedilmiştir.

Bronkodilatatörlerin kullanımı ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalarda klinik skorlar (hışıltı, takipne, oksijenizasyon, ekspiryum uzunluğu) ve pulmoner fonksiyonda belirgin iyileşmenin olduğu, bazılarında bu skorlardaki iyileşmenin sadece ilacın verilmesinden sonra kısa süreli olduğu bildirilmiş olmasına rağmen, herhangi bir yararının olmadığını veya prognozu kötü yönde etkilediğini bildiren çalışmalar da vardır. Genel olarak; hışıltısı olan hastalara β agonist ajanların aerosol olarak uygulanması sonucu, solunum sıkıntısında, hışıltıda, ekspiryum uzunluğu ve ronküslerde azalma ve oksijen saturasyonunda düzelme ile yanıt alınıyorsa tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (29,83,116,118). Hartling ve ark. (119) yaptıkları metaanalizde yatan olgularda adrenalin, salbutamol ve steroidlerin birlikte kullanılmasının plaseboya göre kıyaslandığında RSV enfeksiyonunun klinik ağırlık skorlaması üzerine kısıtlı etkisi olduğu gösterilmesine rağmen, hiçbirinin yatış süresi üzerine anlamlı faydalı etkisi olduğu gösterilememiştir. Del Vecchio ve ark. (120) RSV bronşioliti tanısıyla yatan 11-90 günlük 316 matür bebekteki çalışmasında albuterolün semptomların süresine ve hastanede yatış süresi üzerine olumlu etkisi olmadığı, aksine oksijen ihtiyacının süresini arttırarak hastanede kalış süresinin uzamasına neden olduğu gösterilmiştir. Anil ve ark. (121) tek başına normal salin ile nebulize salbutamol-normal salin arasında ve epinefrin-normal salin ile %3'lük salin arasında hiçbir fark olmadığını bildirmiştir. Bronkodilatör tedavi yanıtlarının farklı sonuçlar vermesinin nedeni çocuk hastalarda akciğer fonksiyonlarının yeterince ölçülememesidir (122,123).

2.7.3. Steroid tedavisi

Antiinflatuar tedavi amaçlı sıkça kullanılmasına rağmen, steroidlerin tek başına hiçbir yararı olmadığını göstermiştir (123). Prednizolonun sistemik ve flutikazon, budesonid ve deoksiribonükleaz l'in topikal kullanımlarının etkisiz olduğu görülmüştür (124-128). Dekametazonun intravenöz (iv) uygulanmasının etkisi çok az olmasına rağmen, inhalen formunun hastane yatış süresinde kısalmaya neden olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (129,130). Bentur ve ark. (130) çift-kör plasebo kontrollü çalışmasında inhale dexametazonun vaka ve kontrol grubu arasında klinik skor, oksijen saturasyonları yönünden anlamlı fark yaratmadığı, prematüre doğan bebeklerde hastanede kalış süresinde anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (6.5±1.7 güne karşı 9.1±1.9 gün, p= 0.018). Somers ve ark. (131) çift-kör plasebo kontrollü çalışmasında ağır RSV ASYE nedeniyle ventilatöre bağlanan 3-12 aylık bebeklerde iv deksametazon uygulamasının olguların ve kontrol grubunun trakeal aspiratlarında ölçülen proinflatuar 25 sitokinde (IL-6, IL-7, IL-8, IL-13, IL-15, eotaksin, MIP-1 gibi) tutarlı düzeyler sağlamadığı görülmüş ve glikokortikoidlerin RSV bronşiolitinde etkili olmamasında bu tutarsız düzeylerin etkili olduğu yorumu yapılmıştır.

Son yıllarda ağır RSV enfeksiyonlarında aşırı immün reaksiyondan çok yetersizliğinin rol oynadığı bildirilmektedir (132-135). İki yaşın altındaki bebeklerde hışıltı esas olarak daha dar olan havayollarına bağlı olduğundan steroidlerin antiinflatuar etkisinden yararlanmadıkları sonucuna varılmıştır (81,126). Bu nedenle bronşiolit tedavisinde steroidler önerilmemektedir. İdeal olan tedavi yöntemi hem virüsü hem de enflamasyonun etkilerini ortadan kaldırmaktır. Palivizumab ve bir glukokortikoid kombinasyonu pamuk sıçanların akciğerlerinde hem viral yükü azaltmada hem de enflamasyonun histopatolojik etkisini ortadan kaldırmada etkili bulunmuştur (136).

2.7.4. Ribavirin tedavisi

Ribavirin (1-β-D-ribifuranozil-1,2,4-tiazol-3-karboksamid) yapı olarak guanozine çok benzeyen bir sentetik nükleozid analogudur. Geniş spektrumlu bir antiviraldır ve RSV'e spesifik etkilidir. (46). 1986 yılında Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır. Çalışmalar, ribavirinin hastalığın şiddetini azaltmada, oksijenasyonu iyileştirmede ve yayılan virüs miktarını azaltmada plasebodan daha etkili olduğunu göstermiştir.

Ribavirin küçük partiküllü bir aerosol şeklinde 3-7 gün süreyle 6-18 saat süreyle uygulanır. Ribavirin ventilatör gerektirmeyen spontan solunumu olan bebeklerde kullanımı, tedavi için seçilecek hastalardaki kriterlerin tam belirlenmemiş olması ve maliyet-etkinlik oranının yüksek olması nedeniyle kullanımı hala tartışmalıdır (6,46). RSV enfeksiyonuna bağlı solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilatöre bağlanan bebeklerde ribavirin kullanımı da tartışmalıdır. Ribavirin mekanik ventilatörün borularını tıkayabileceği belirtilmiştir. Amerikan Pediatri Akademisi Enfeksiyon Komitesi 1993'de ribavirin RSV enfeksiyonu nedeniyle mekanik ventilatör tedavisi altındaki bebeklerde kullanımını önermiştir. Ribavirin, hışıltı ve hipoksemi ile ilişkili olan RSV-spesifik IgE'nin nazofaringeal sekresyonlardaki konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (6,137). RSV enfeksiyonlarının zaten birçok bebekte kendi kendini sınırlayan bir seyir izlemesi ve ribavirin tedavisinin de maliyetli olması ancak seçilmiş olgularda ilacın kullanılması gerekliliğini ortaya koymaktadır (6,46). Memelilerde teratojenik etkisi gösterilmemiş olmasına rağmen, Amerikan Pediatri Akademisi Enfeksiyon Komitesi; ribavirin sadece iyi havalandırılmış, bir saatte en az 6 kez havanın değiştirildiği odalarda kullanımı ve gebe sağlık personelinin uzak tutulmasını önermektedir. (6,46,137).

2.8. İmmünoprolaksi

Pamuk sıçanlarda ve primatlarda 1985 yılında yapılan iki çalışma RSV'ye karşı parenteral uygulanan RSV-nötralizan antikörlerin sonraki RSV enfeksiyonlarından koruma sağladığını bildirdi (138,139). Yaklaşık 10 yıl kadar sonra ilk RSV intravenöz immünglobülini RSV-IVIG Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından prematüre bebek ve çocuklarda kullanılmak üzere ruhsatlandırıldı ve bu grup hastalarda RSV nedenli yatışlarda %41 azalma sağladığı çalışmalarla gösterildi (140). Simoes ve ark. (58) 1998 yılında konjenital kalp hastalıklı bebeklerde yaptıkları çalışmada RSV ASYE'lerde %31 gibi oranda azalma bildirdiler. Aynı çalışmadaki 6 ayın altındaki bebeklerde RSV ASYE'lerdeki %56'lık dikkat çekici azalmanın yanında tüm yaşlardaki olgularda otitis media sıklığında da azalma bildirildi (58,140). Ürünün diğer aşularla etkileşmesi, volüm yükü ve yüksek protein içeriği nedeniyle siyanotik kalp hastalıklı bebeklerde yan etkilere yol açması 2004 yılında piyasadan çekilmesine neden oldu. 1998 yılında FDA tarafından ruhsatlandırılan RSV'nin füzyon proteinine karşı geliştirilen monoklonal antikor palivizumabın (Synagis) risk taşıyan bebeklerde RSV mevsimi süresince aylık 15 mg/kg intramuskuler uygulamasının %55 azalma

sağladığı bildirildi (57,141). Bir başka çalışmada palivizumabın plaseboya karşı konjenital kalp hastalıklı bebeklerde hastane yatışlarını %45 azalttığı; ölüm oranı, yoğun bakımda kalış süresi, mekanik ventilasyon süresi açısından gruplar arasında fark saptanmadığı bildirilmiştir (142). Palivizumabın uygulama yerindeki lokal yan etkileri dışında yan etki gözlenmemesi nedeniyle güvenli bir tedavi olarak yorumlanmıştır (141,143,144). Preparatın maliyetinin uygun olmaması halen hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerdeki kullanımı konusunda kısıtlamalara sebep olmaktadır (145-147).

İkinci kuşak monoklonal antikor motavizumab (MedImmune) palivizumabın afinitesi artırılmış bir varyantı olup, hem üst hem de alt solunum yollarında etkinliği bulunan ve Faz III klinik çalışmaları tamamlanmış bir üründür. Motavizumabın geliştirilme amacı palivizumabla sağlanamayan üst solunum yolları enfeksiyonlarından korumak ve ASYE'lerde de tedavi başarısını arttırmaktır (148,149). Randomize çift-kör Faz III çalışmada motavizumabın palivizumabla gelişen hastane yatışlarında %26 azalma sağladığı bildirilmiştir (150). Ancak 2 Haziran 2010 tarihinde motavizumab sonrası 2 gün içinde gelişen alerjik deri döküntüleri nedeniyle FDA'nın Antiviral İlaç Önerme Komitesi tarafından Motavizumab'a ruhsat verilmemiştir. Pekçok firma yine pek çok antikor üzerinde çalışmalarına devam etmektedir; en bilinenleri RI-001, MEDI-557 ve ALX-0171 antikorlarıdır. Ancak 2012 yılı itibariyle halen ruhsatlı tek ürün olarak Palivizumab bulunmaktadır ve yüksek risk grubundaki çocuklarda kullanımının maliyet etkin olduğunu göstermektedir.

2.9. Komplikasyonlar

Küçük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları ciddi ve uzun seyirli olmasına karşın sekonder bakteriyel enfeksiyon nadir olarak karşılaşılan bir komplikasyondur. RSV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile hastaneye yatırılan çocuklarda mortalite % 0,5-1,5 arasında değişmektedir. Solunumsal, nörolojik veya kardiyolojik problemi olan ya da bağışıklık yetersizliği olanlarda bu oran % 37 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (151,152). 1960'lı yıllardan beri yapılan çalışmalar RSV'ye bağlı apnenin % 16-20 oranında görüldüğünü göstermiştir. Apne özellikle prematüre bebeklerde görülmektedir (4). RSV'de görülen apne nonobstrüktif tipte olup, daha sonra gelişebilecek apne epizodları için risk oluşturmaz (153). Ayrıca küçük bebekler, aspirasyon yönünden artmış risk altındadırlar (154). Bebekliğin erken döneminde

RSV ile alt solunum yolu enfeksiyonunun belki de en sık karşılaşılan komplikasyonu pulmoner fonksiyonlarda uzun süren değişikliklerdir ve bu hayatın ileri evrelerinde kronik akciğer hastalığına predispozisyon yaratır. RSV'nin uzun dönem komplikasyonu, bronşiolit sonrasında gelişen tekrarlayan hışıltı atakları sayılabilir, bu durum yaklaşık % 50 sıklıkta karşılaşılan bir komplikasyondur (155,156)

Santral sinir sistemi bozuklukları (menenjit, miyelit, ataksi, hemipleji), kardiyak patolojiler (miyokardit, aritmiler) ve gövdede, yüzde belirgin olan ekzantemler nadir olarak bildirilmiştir(157,158).

2.10. Prognoz

RSV, tüm dünyada yaygın bir enfeksiyon olup tüm yaşlarda hastalık oluşturabilir. Büyük çocuk ve yetişkinlerde hafif seyrederek çoğunlukla komplikasyonsuz iyileşir. Oysa bebeklerde hastanede bakım gerektirecek ağırlıkta akut ASYE'ye sebep olabilmektedir. Cinsiyet ve sosyoekonomik faktörler de RSV'ye bağlı hastalığın ortaya çıkışında etkili faktörlerdir (159). Büyük çocuk ve yetişkinlerde daha çok soğuk algınlığı benzeri tabloya neden olur. Bebeklerde hem üst hem de alt solunum yolları tutulur. ASYE gelişen komplikasyonsuz vakalarda klinik 3-4 gün içinde kendiliğinden düzelme gösterir. Ancak virusun varlığı 2-3 haftaya kadar uzayabileceği gibi pulmoner fonksiyon testlerindeki anormallikler de bir ay hatta bir yıl sürebilmektedir (160). Kardiyopulmoner hastalık ve immün yetmezlik gibi altta yatan hastalığı olan bebeklerde ağır RSV enfeksiyonu sık görülmektedir (160,161). Vakaların bir kısmı ölümcül seyretilmektedir. Ölümcül RSV enfeksiyonu riski prematüre doğanlarda ve konjenital kalp hastalığı olanlarda yüksektir (161). Bu nedenle RSV enfeksiyonunda ölüm daha çok altta yatan hastalıkla ilişkilidir. Normalde RSV'ye bağlı ASYE olan bebeklerde ve çocuklarda ölüm oranı %1'in altındayken, risk grubunu oluşturan vakalarda bu oran %3-5'in üzerindedir (162).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Grubunun Oluşturulması

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya 2012-2015 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Acil Servisine solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başvuran ve nazal aspiratta ELİSA yöntemi ile RSV antijeni pozitif saptanan 1 ay-18 yaş arası 500 olgu alındı.

Tüm olguların sosyodemografik verileri (yaş, cinsiyet) kaydedildi.

Olguların başvuru şikayeti, başvuru yaptıkları mevsim, başvurmadan önceki semptomların süresi, öksürük, morarma, hırıltılı solunum ve solunum sıkıntısı yakınmaları not edildi. Prematürite, kronik hastalık, palivizumab profilaksisi ve sürekli ilaç kullanımı araştırıldı.

Olguların fizik muayenesinde; solunum sayısı, solunum sıkıntısı, akciğer dinleme bulguları kaydedildi. Solunum sıkıntısını derecelendirmek için Modifiye Solunum Sıkıntısı Belirleme Ölçeği (Modified Respiratory Distress Assessment Instrument - MRDAI) skora sistemi kullanıldı (Ek-3).

Yaşa göre solunum sayısının >99 persentil olanlar takipne olarak kabul edildi (194).

Kan örneği alınan olguların tam kan sayımı, venöz kan gazı ve CRP değerleri kayıt edildi. Kan gazı incelemesinde pH < 7,35 ise asidoz var kabul edildi. Laktik asit değeri > 2 mmol/L ve CRP > 5 mg/L ise yüksek kabul edildi. Yaşa göre hemoglobin değeri < 2.5 persentil olan olgular anemik olarak kabul edildi (Tablo 4)(195). Lökositöz belirlenirken yaşa göre değerlendirme yapıldı (Tablo 5)(195).

Tablo 4. Yaşa göre anemi değerleri

Yaş	Hemoglobin Alt Değeri(g/dL)
0-1 yaş	11
2-3 yaş	11
4-6 yaş	11.7
7-10 yaş	12
11-14 yaş	12.3
15-18 yaş	11.5

Tablo 5. Yaşa göre lökositöz değerleri

Yaş	Lökositöz Aralığı ($10^3/dL$)
0-1 ay	9.4-30
2-12 ay	5.0-19.5
1-3 yaş	6.0-17.5
4-5 yaş	5.5-15.5
6-15 yaş	4.5-13.5
>15 yaş	4.5-11.0

Ön-arka akciğer grafisi çekilen olgulardaki patolojik bulgular (konsolidasyon, atelektazi, bronkovasküler yapılarda belirginleşme ve havalanma artışı) not edildi.

Olguların acil serviste kaldıkları süre ile çocuk servisi ve/veya yoğun bakım yatışı yapılanların bu birimlerdeki izlem süreleri gün olarak not edildi. Olgulara uygulanan nebülize (adrenalin, salbutamol, steroid) ve sistemik (steroid, antibiyotik) tedaviler, entübasyon ihtiyacı ve süreleri kayıt edildi.

3.2. Klinik Ağırlık Derecelendirilmesi

RSV pozitif saptanan olgularda klinik değerlendirme MRDAI skora sistemi kullanılarak yapıldı. Bu skora sisteminde solunum sayısı, yardımcı solunum kası kullanımı, cilt rengi ve akciğer oskültasyon bulguları puanlanmaktadır. Değerlendirme sonrası, puanlar toplanarak, klinik ağırlık belirlenmektedir. Bu puanlama sistemine göre 0-4 puan: hafif, 5-8 puan: orta, 9-12 ise ağır olarak kabul edilmektedir.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz SPSS Software 15.0'da yapıldı. Sayısal veriler, eğer normal dağılıma uyuyor ise ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma uymuyor ise ortanca ve çeyrekler arası aralık (ÇAA) (25p-75p) değeri olarak tanımlandı. Normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin karşılaştırılması için Mann-Whitney *U*-testi ve numerik değişkenler için kesin ki – kare testi kullanılırken; normal dağılıma uyan sayısal değişkenler için student – *t* testi kullanıldı. Servis ve yoğun bakım yatışını belirleyen risk faktörlerini saptamak için çoklu değişkenli logistik regresyon analizi yapıldı. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık olarak $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3.4. Etik Kurul ve Bilimsel Araştırma Projeleri

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 2014/26-12 karar numarası ve 07.08.2014 tarihi ile onay verildi (Ek-2).

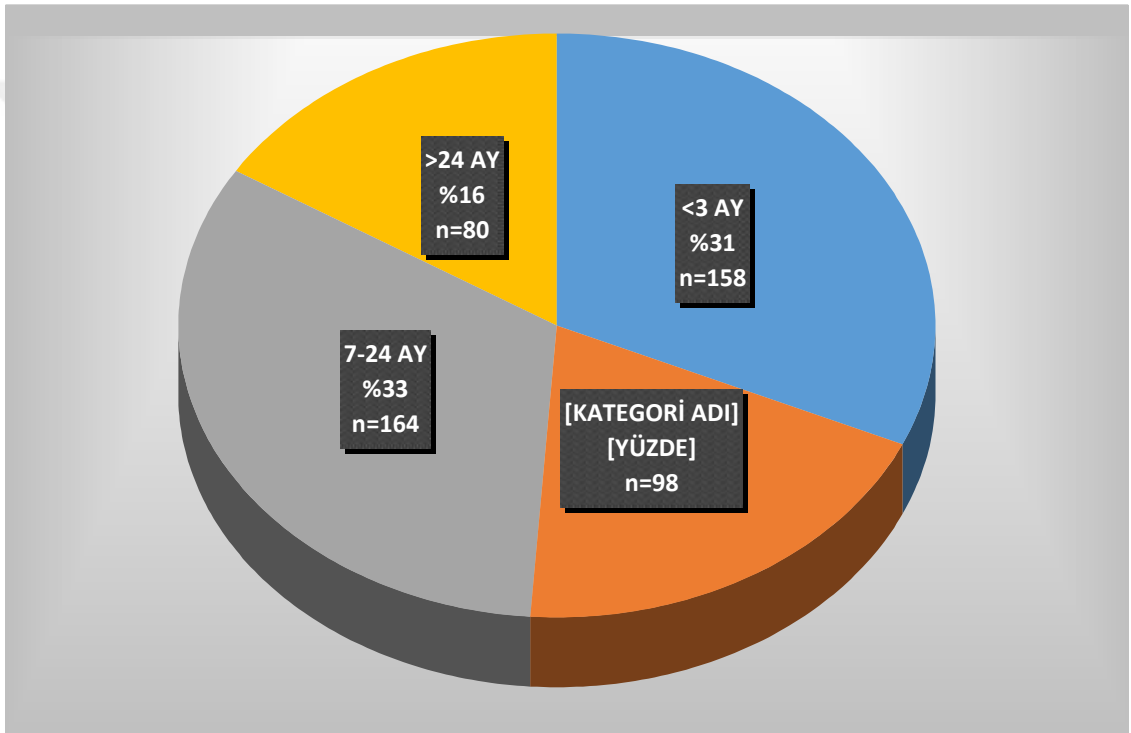
4. BULGULAR

4.1. Olguların genel değerlendirilmesi

Araştırmaya Çocuk Acil Polikliniği'nde ELISA yöntemiyle RSV antijen pozitifliği saptanan 500 olgu dahil edildi.

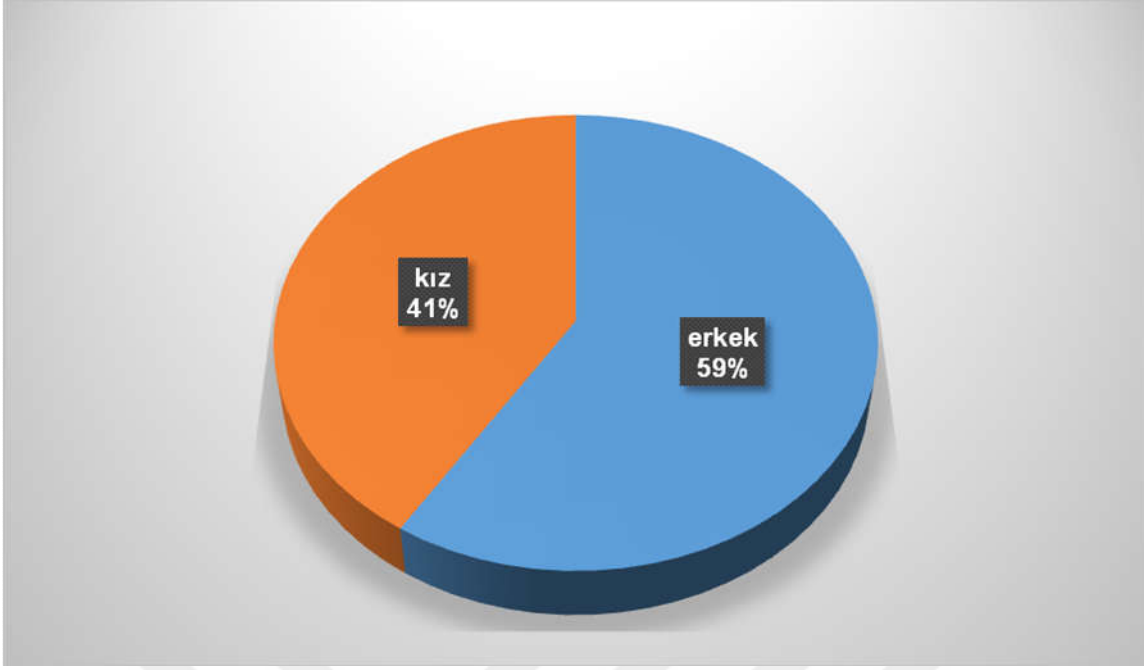
4.1.1. Demografik Özellikleri

Araştırmaya alınan olguların ortanca yaşı 6 ay (ÇAA:3-12 ay) idi. Olguların %31.6' sının ≤ 3 ay, % 19.6' sının 4-6 ay, % 32.8' inin 7-24 ay ve % 16.0' sının > 24 ay yaş aralığında olduğu saptandı (Şekil 2).



Şekil 3. Olguların yaş dağılımı

Olguların 207'sini (%41) kız, 293' ünü (%59) erkek hasta oluşturmakta idi (Kız/Erkek: 1/1.4) (Şekil 3).

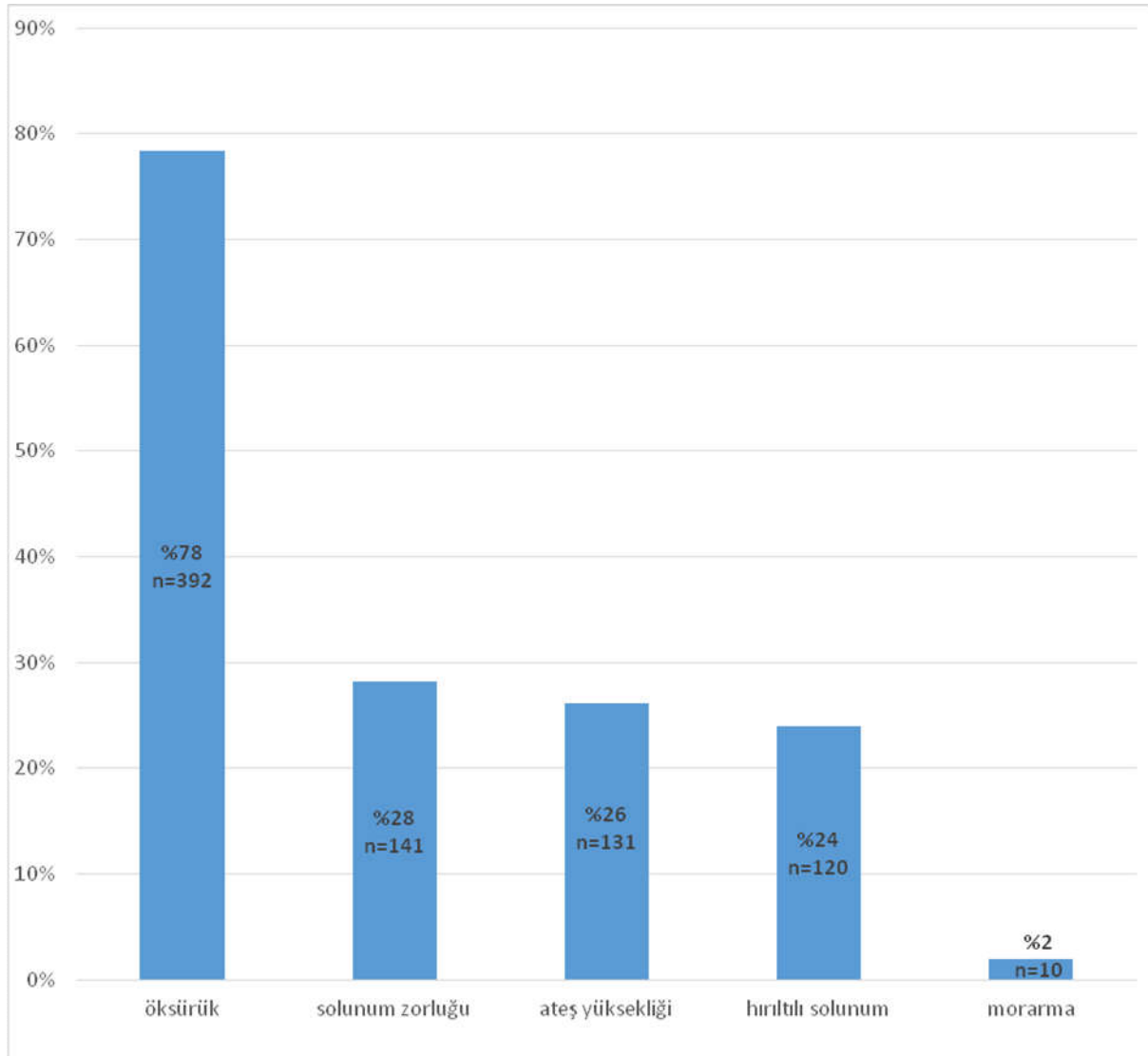


Şekil 4. Olguların cinsiyet dağılımı

Olguların çoğunluğunun kış mevsiminde başvurduğu (n=323; %64.6) görüldü. Diğer mevsimsel dağılım oranları ise % 28.6 (n=143) ile ilkbahar, % 3.2 (n=16) ile yaz ve % 3.6 (n=18) ile sonbahar olarak saptandı. Olguların büyük bir kısmının Ocak (n=196 ; %39), Şubat (n=116 ; %23) ve Mart (n=111; %22) aylarında başvurduğu görüldü.

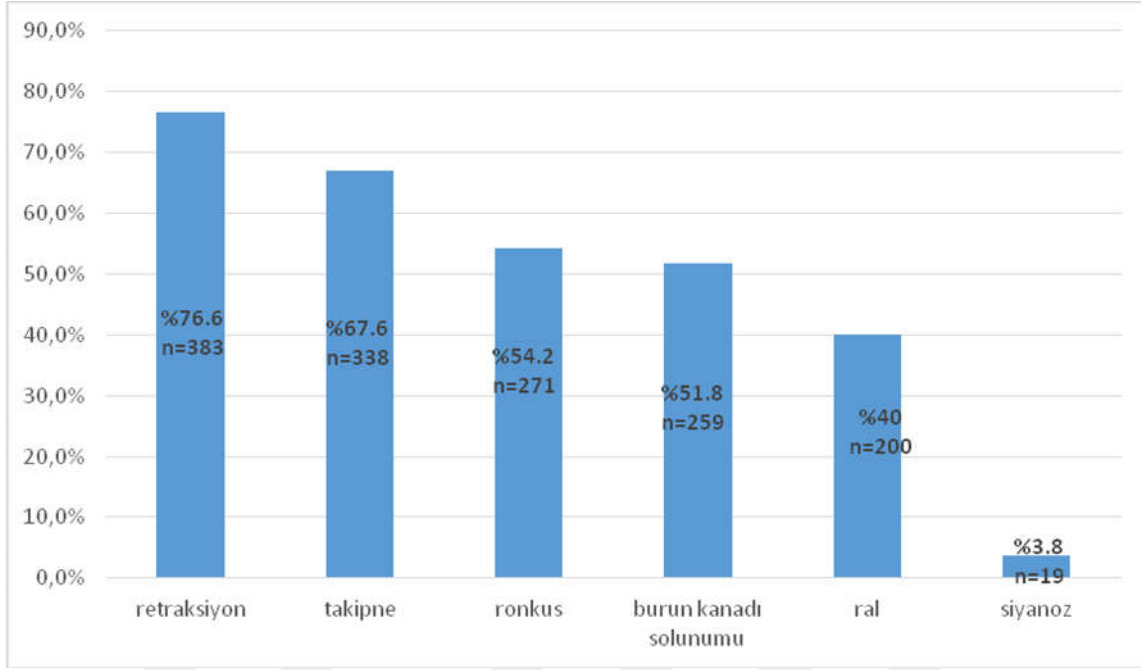
4.1.2. Olguların Öykü ve Fizik Muayene bulguları

Olguların başvuru şikayetleri incelendiğinde en yüksek oranda öksürük şikayetinin (n=392; %78.4) olduğu saptandı. Diğer başvuru şikayetleri arasında ise ateş yüksekliği (%26.2), hırıltılı solunum (%24), solunum sıkıntısı (%28.2) ve morarma (%2) yer almaktaydı (Şekil 4).



Şekil 5. Olguların acile başvuru şikayetlerinin dağılımı

Olguların fizik muayene bulguları incelendiğinde en fazla saptanan muayene bulgusu retraksiyon (n=383; %76.6) olarak bulundu. Tespit edilen diğer muayene bulguları ral (%40), takipne (%67), ronkus (%54.2), burun kanadı solunumu (%51.8) ve siyanoz (%3.8) olarak tespit edildi (Şekil 5).



Şekil 6. Olguların fizik muayene bulgularının dağılımı

Olguların MRDAI skoru' nun ortanca değeri 3 (ÇAA:2-5) olarak saptandı. MRDAI sınıflamasına göre olguların % 74,8' inin hafif grupta, %17' sinin orta grupta ve % 8,2' sinin ağır grupta olduğu saptandı (Tablo 6). MRDAI skoru hafif grupta olanların acil serviste kalış süre ortanca değeri 1 gün (ÇAA:1-2), MRDAI skoru orta grupta olanların acil serviste kalış süre ortanca değeri 1 gün (ÇAA:1-2) ve MRDAI skoru ağır grupta olanların acil serviste kalış süre ortanca değeri 1 gün (ÇAA:1-1) olarak saptandı. SazlMRDAI skoru ile olguların acil serviste kalış süreleri arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır ($p=0.074$).

Tablo 6. Olguların MRDAI skoruna göre dağılımı

MRDAI skoru	n (%)
Hafif	374 (74.8)
Orta	85 (17)
Ağır	41 (8.2)

Olguların % 14.6' sında (n=73) prematüre doğum öyküsü mevcuttu. Olguların % 26.8' inde (n= 134) bir ya da daha fazla sistemi ilgilendiren ek kronik hastalık saptandı. Kronik hastalıkların dağılımı Tablo 7 de verilmiştir. Kronik hastalıklar içinde en sık nörolojik hastalıkların (n=55; % 41) olduğu bulundu.

Tablo 7. Kronik hastalık saptanan olguların dağılımı

	Ek hastalık durumu
	n (%)
Kardiyak	32 (23.9)
Solunumsal	28 (20.9)
Nörolojik	55 (41.0)
Kardiyak + Solunumsal	4 (3.0)
Kardiyak + Nörolojik	7 (5.2)
Nörolojik + Solunumsal	8 (6.0)

Olguların % 16.2 (n=81)'sinde başvuru öncesi sürekli ilaç kullanımının olduğu saptandı. Palivizumab profilaksisi alma öyküsü ise sadece olguların % 0.8' inde (n=4) mevcuttu.

Yaşa göre risk faktörlerinin dağılımı Tablo 8 de verildi. Yaş >24 ay olan olgularda risk faktörleri daha yüksek oranda bulundu.

Tablo 8 . Yaşa göre risk faktörlerinin dağılımı

		≤ 3 ay	4-6 ay	7-24 ay	> 24 ay	p
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Prematürite	var	22 (14.0)	16 (16.3)	16 (10.0)	19 (23.7)	0.033
	yok	136 (86.0)	82 (83.7)	148 (90.0)	61 (76.3)	
Kronik hastalık	var	22 (13.4)	21 (21.4)	49 (29.9)	43 (53.8)	0.000
	yok	136 (86.6)	77 (78.6)	115 (70.1)	37 (46.2)	
Sürekli ilaç kullanımı	var	12 (7.6)	9 (9.2)	31 (18.9)	29 (46.3)	0.000
	yok	146 (92.4)	89 (90.8)	133 (81.1)	51 (63.7)	

4.1.3. Olguların Laboratuvar ve Radyolojik Değerlendirmeleri

Olguların 405 tanesine (%81) tam kan sayımı, 217' sine ise (%43.4) venöz kan gazı incelemesi yapıldığı görüldü. Olguların sonuçları lökositoz, anemi varlığı, asidoz ve laktik asit yüksekliği açısından değerlendirildi (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların laboratuvar bulguları dağılımı

	n (%)
Lökositoz (n=405)	205 (50.6)
Anemi (n=405)	279 (68.8)
Asidoz (n=217)	75 (34.5)
Laktik asit yüksekliği (n=217)	96 (44.2)

Ön-arka akciğer grafisi çekilen 450 olgunun % 32.2' sinde konsolidasyon, %22.2' sinde atelektazi, % 50.4' ünde bronkovasküler yapılarda belirginleşme ve %28.2' sinde havalanma artışı olduğu saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Olguların radyoloji bulguları dağılımı

Bulgular	n (%)
Konsolidasyon	145 (32.2)
Atelektazi	100 (22.2)
Havalanma artışı	141 (28.2)
Bronkovasküler yapıda belirginleşme	252 (50.4)

Olgulardaki radyoloji ve laboratuvar değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında konsolidasyon ve atelektazi mevcut olan olgularda CRP ve ANS değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı. Atelektazi mevcut olan olgularda lökosit değerlerindeki istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Olgulardaki radyoloji bulguları ve laboratuvar arası ilişki

		CRP (mg/L)*	<i>p</i>	Lökosit (10 ³ /dL)*	<i>p</i>	ANS (10 ³ /dL)*	<i>p</i>
Konsolidasyon	var	8.6 (3-32)	0.000	10.1 (7.7-13.4)	0.387	4.2 (2.6-7.9)	0.016
	yok	5 (0.9-14.4)		10.4 (8.4-13.7)		3.9 (2.1-6.8)	
Atelektazi	var	9.8 (3.1-38.5)	0.000	10.6 (8.4-15.2)	0.010	4.9 (3.3-9.7)	0.000
	yok	5.2 (1.1-14.2)		10.1 (7.9-13.3)		3.4 (2.1-6.6)	

* Değerler ortanca (ÇAA:25p-75p) olarak verilmiştir.

Yaş gruplarına göre bakıldığında >24 ay olan olgularda atelektazi ve konsolidasyon daha yüksek oranda saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Yaş gruplarına göre konsolidasyon ve atelektazi varlığı

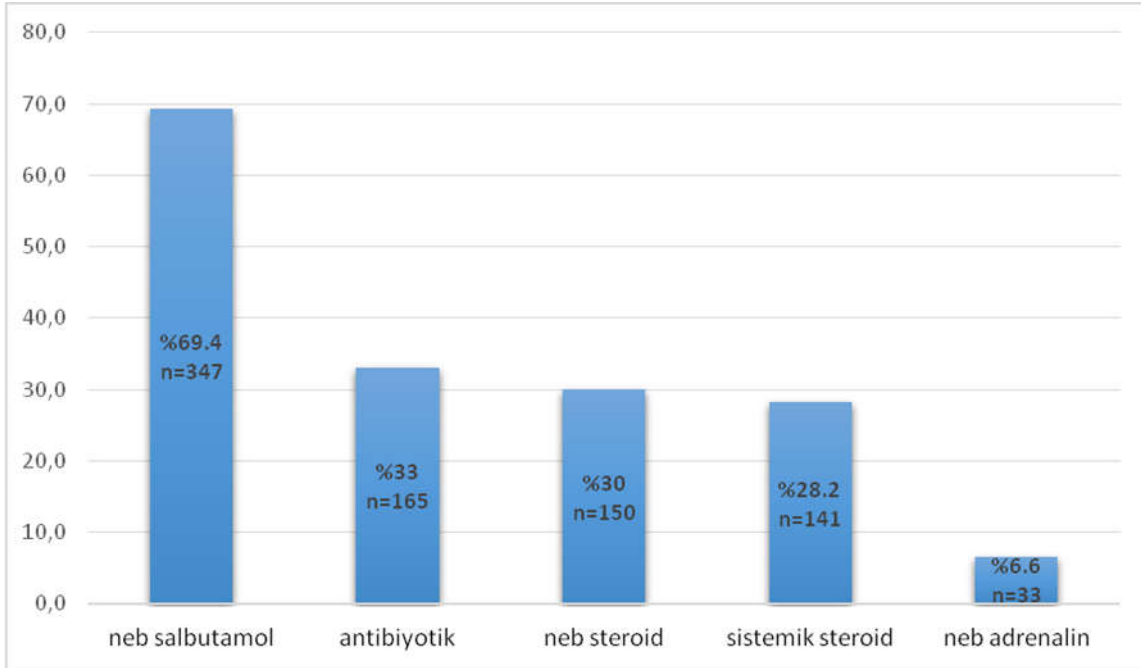
		≤ 3 ay n(%)	4-6 ay n(%)	7-24 ay n(%)	> 24 ay n(%)	<i>p</i>
Atelektazi	var	23 (16.3)	14 (15.7)	31 (41.3)	32 (22.1)	0.000
	yok	118 (83.7)	75 (84.3)	44 (58.7)	113 (77.9)	
Konsolidasyon	var	30 (21.3)	24 (27)	44 (58.7)	47 (32.4)	0.000
	yok	111 (78.7)	65 (73)	31 (41.3)	98 (67.6)	

Çocuk acil servisteki izlemi sonrası şikayetleri gerilemeyen olgulardan %50.2'sinin (n=251) servise, %14.4' ünün (n=72) ise yoğun bakıma yatırıldığı saptandı. Olguların %10.2' sinde (n=51) mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişti.

Olguların çocuk acil servis kalış sürelerinin ortanca değeri 1 gün (ÇAA:1-1) , serviste yatış sürelerinin ortanca değeri 11 gün (ÇAA:5-45), yoğun bakımda yatış sürelerinin ortanca değeri 10 gün (ÇAA:3-32.5) olduğu saptandı.

4.1.4.Uygulanan Tedaviler

Olguların %69.4' üne nebülize salbutamol, %30' una nebülize steroid, %6.6'sına nebülize adrenalin, %28.2' sine sistemik steroid ve %33' üne antibiyotik tedavisi verildiği saptandı (Şekil 6) .



Şekil 7. Olgulara uygulanan tedavilerin dağılımı

4.2. Olguların servise yatış açısından değerlendirilmesi

4.2.1. Servis yatışı açısından demografik özellikler

Olguların %50.2'sinin (n:251) servise yatırıldığı saptandı. Erkek olguların % 49.1' inin, kız olguların ise %51.7' sinin servis yatış gereksinimi olduğu ve servis yatışı açısından cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0.575$). Servise yatırılan olguların ortanca yaşı 6 ay (ÇAA:2-30) iken, yatışı yapılmayan olguların ortanca yaşı 6 ay (ÇAA:3-11) idi. Servis yatışı yapılan ve yapılmayan olgular arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı

fark bulunmadı ($p= 0.320$) . Olgulardan ≤ 3 ay grubunda olanların % 53.2' sine , 4-6 ay olanların % 44.9' una, 7-24 ay olanların % 36.6' sına ve > 24 ay olanların % 78.8' ine yatışı yapıldığı görüldü (Tablo 13).

Tablo 13. Yaş aralıklarına göre servis yatış oranları

Yaş aralığı	Servise yatırılan		p
	n (%)		
≤ 3 ay (n=158)	84 (53.2)		
4-6 ay (n=98)	44 (44.9)		0.000
7-24 ay (n=164)	60 (36.6)		
≥ 24 ay (n=80)	63 (78.8)		

4.2.2. Servis yatışı açısından olguların öykü ve fizik muayene bulguları

Başvuru şikayetinde, solunum sıkıntısı ve ateş yüksekliği olan olguların servis yatışlarının, istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptandı ($p:0.000$; $p:0.025$). Diğer başvuru şikayetleri ile yatış oranı arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Olguların servise yatış açısından başvuru şikayetleri

		Servise yatış		p
		var	yok	
Solunum sıkıntısı	var	101 (71.6)	40 (28.4)	
n (%)	yok	150 (41.7)	209 (58.3)	0.000
Öksürük	var	190 (48.4)	202 (51.6)	0.143
n (%)	yok	61 (56.4)	47 (43.6)	
Ateş yüksekliği	var	77 (58.7)	54(41.3)	0.025
n (%)	yok	174(47.1)	195(52.9)	

Olguların fizik muayene bulguları karşılaştırıldığında ral, takipne, retraksiyon ve siyanoz mevcut olanların servise yatışının istatistiksel anlamlı yüksek olduğu saptandı. Ronküs ile servis yatışı arasında istatistiksel ilişki saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Olguların servise yatış açısından fizik muayene bulguları

		Servise yatış		<i>p</i>
		var	yok	
Takipne	var	215 (64)	120 (36)	0.000
n (%)	yok	36 (22)	129 (78)	
Retraksiyon	var	233 (61)	150 (39)	0.000
n (%)	yok	18 (15.4)	99 (84.6)	
Siyanoz	var	15 (79)	4 (21)	0.017
n (%)	yok	236 (49)	245 (51)	
Ral	var	119 (59.5)	81(40.5)	0.000
n (%)	yok	132 (44)	168 (56)	
Ronküs	var	127 (46.8)	144(53.2)	0.107
n (%)	yok	124 (54.1)	105(45.9)	

Servis yatışı yapılan olguların MRDAI skorlarının yatış yapılmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı. MRDAI skoru hafif olan olguların % 41.2'sinin, orta olan olguların % 68.2'sinin, ağır olan olguların ise % 95.1' inin servise yatırıldığı saptandı (Tablo 16). MRDAI skoru ağır grupta olan hastaların servis yatış oranları istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.000$). Olgulardan servise yatanların MRDAI skoru ortanca değeri 4 (ÇAA:2-5) iken, servise yatmayanların 2 (ÇAA:2-4) olarak saptandı.

Tablo 16. MRDAI skoru ile servis yatış ihtiyacı arası ilişki

MRDAI skoru derecesi	Servise yatış		<i>p</i>
	var	yok	
Hafif n (%)	154(41.2)	220 (58.8)	
Orta n (%)	58 (68.2)	27 (31.8)	0.000
Ağır n (%)	39 (95.1)	2 (4.9)	

MRDAI skoru hafif grupta olanların serviste kalış süre ortanca değeri 5 (ÇAA:4-7), MRDAI skoru orta grupta olanların serviste kalış süre ortanca değeri 8.5 (ÇAA:6-13) ve MRDAI skoru ağır grupta olanların serviste kalış süre ortanca değeri 30 (ÇAA:9-60) olarak saptandı. MRDAI skoru ağır grupta olan olguların servis yatış sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p=0.000$).

Prematüre doğum öyküsü olan 73 olgunun 56 tanesi (%76.7), prematüre doğum öyküsü olmayan 427 olgunun 17 tanesi (%4) servise yatırıldı. Prematüre doğum öyküsüne sahip olguların servis yatış oranlarının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p=0.000$).

Kronik hastalığı olan 134 olgunun 99 tanesi (% 73.8), kronik hastalığı olmayan 366 olgunun 151 tanesi (% 41.2) servise yatırıldı. Kronik hastalığı olan olguların servis yatış oranlarının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p=0.001$).

Sürekli ilaç kullanımı olan 81 olgunun 67 tanesi (%82.7), sürekli ilaç kullanımı olmayan 419 olgunun 184 tanesi (%43.9) servise yatırıldı. Sürekli ilaç kullanımı olan olguların servis yatış oranlarının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p=0.000$). Servise yatırılan olguların sadece 2 tanesinin palivizumab profilaksisi alma öyküsü mevcuttu.

4.2.3. Servis yatışı açısından olguların laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeleri

Servise yatış ile lökositöz ve asidoz varlığı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, hemoglobin ve lenfosit değerleri düşük olan olguların servis yatış oranlarının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Olgularda servise yatış açısından laboratuvar değerlendirmesi

	Servise yatış		<i>p</i>
	var n=251	yok n=249	
Hemoglobin(g/dL)*	10.9 (10.1-11.7)	11.3 (10.1-12.1)	0.019
Lökosit (10 ³ /dL)*	10 (7.7-13.1)	10.8 (8.7-14.1)	0.402
Platelet (10 ³ /dL)*	340 (251-429)	334 (269000-400)	0.621
ANS (10 ³ /dL)*	4 (2.4-7.15)	4.3 (2.1-7.2)	0.295
ALS (10 ³ /dL)*	4.56 (2.7-5.6)	5.47 (3.6-7.15)	0.001
CRP (mg/L)*	5.8 (1.2-22)	5.7 (1.1-16.9)	0.211
pH*	7.37 (7.32-7.39)	7.36 (7.33-7.38)	0.343
pCO ₂ (mmHg)*	38 (33-45)	35 (30-39)	0.910

* Değerler ortanca (ÇAA:25p-75p) olarak verilmiştir.

Olgulardan ön-arka akciğer grafisi çekilen 450 olguya bakıldığında servise yatırılanların atelektazi ve konsolidasyon varlığının daha yüksek olduğu saptandı. Servise yatırılan olgulardan % 40.5' inde (n=103), yatırılmayan olguların ise %16.8' inde (n=42) konsolidasyon saptandı (**p=0.001**). Atelektazi ise servise yatırılan

olguların % 32' sinde (n=80), yatırılmayan olguların ise %10' unda (n=20) mevcuttu ($p=0.000$).

4.2.4. Servis yatışı açısından uygulanan tedavilerin değerlendirilmesi

Olguların tedavi şemalarına bakıldığında nebülize salbutamol, nebülize adrenalin, nebülize steroid, sistemik steroid ve antibiyotik alımı olanların servis ihtiyacı istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (Tablo 18).

Tablo 18. Olgulara verilen tedavi ve servis yatış risk değerlendirmesi

	Servise yatış		<i>p</i>
	var (n=251) n(%)	yok(n=249) n(%)	
Nebülize salbutamol	186 (74.1)	161 (64.6)	0.022
Nebülize steroid	106 (42.2)	44 (17.6)	0.000
Nebülize adrenalin	31(12.3)	2 (0.8)	0.000
Sistemik steroid	99 (39.4)	42 (16.8)	0.000
Antibiyotik	128 (77.5)	37(22.5)	0.000

Servis yatışını belirleyen en önemli risk faktörlerinin çoklu değişkenli logistik regresyon analizi değerlendirildiğinde; prematürite varlığının (OR:3.2, $p=0.001$, % 95 GA:1.7-6.6), ön-arka akciğer görüntülemesinde konsolidasyon ve/veya atelektazi olmasının (OR:1.9, $p=0.009$, % 95 GA:1.7-35.5), MRDAI skorunun ağır grupta yer almasının (OR:7.8, $p=0.008$, % 95 GA:1.7-35.5) ve sürekli ilaç kullanımı olmasının (OR:4.3, $p=0.000$, % 95 GA: 2.0-9.3) en önemli risk faktörü olduğu görüldü. Yaşın >24 ay olmasının istatistiksel olarak anlamlı olmamak ile birlikte servis yatış riskini 1.8 kat artırdığı saptandı (OR:1.8, $p=0.153$, % 95 GA: 0.8-3.8).

Tablo 19. Servise yatış risk faktörlerinin logistik regresyon analizi

Risk faktörleri	OR	<i>p</i>	% 95 Güven Aralığı
Prematürite	3.2	0.001	1.7-6.6
Sürekli ilaç kullanımı	4.3	0.000	2.0-9.3
Yaş > 24 ay	1.8	0.153	0.8-3.8
Konsolidasyon ve/veya atelektazi varlığı	1.9	0.009	1.7-35.5
MRDAI orta	2.5	0.002	1.4-4.3
MRDAI ağır	7.8	0.008	1.7-35.5

OR: Odds Ratio

4.3. Olguların yoğun bakıma yatış açısından değerlendirilmesi

4.3.1. Yoğun bakım yatışı açısından demografik özellikler

Yoğun bakıma yatışı yapılan 72 (%14.4) olgu mevcuttu. Erkek olguların % 12.3'ünün, kız olguların ise %17.0'sinin yoğun bakım gereksinimi olduğu ve yoğun bakım yatışı açısından cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı saptandı (***p=0.109***). Yoğun bakıma yatırılan olguların ortalama yaşı, yatırılmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı [sırasıyla, 17.0 ay (ÇAA: 4.6-23.5); 6.0 ay (ÇAA: 3.2-8,8), ***p=0.000***]. Olgulardan < 3 ay grubunda olanların % 8.2 , 4-6 ay olanların % 10.2, 7-24 ay olanların % 11.6 ve > 24 ay olanların % 37.5 oranda yoğun bakıma yatışı yapıldığı bulundu (Tablo 20). Yaşı >24 ay olan olguların yoğun bakım yatış oranlarının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı (***p=0.000***).

Tablo 20. Yaş aralıklarına göre yoğun bakım yatış oranları

Yaş aralığı	Yoğun bakıma yatırılan		<i>p</i>
	n (%)		
≤ 3 ay (n=158)	13 (8.2)		0.000
4-6 ay (n=98)	10 (10.2)		
7-24 ay (n=164)	19 (11.6)		
≥ 24 ay (n=80)	30 (37.5)		

4.3.2. Yoğun bakım yatışı açısından olguların öykü ve fizik muayene bulguları

Olguların yoğun bakıma yatışlarında başvuru bulguları açısından öksürük mevcut olmayanların ve solunum sıkıntısı mevcut olanları yoğun bakım ihtiyaçlarının istatistiksel anlamlı yüksek olduğu saptandı (Tablo 21).

Tablo 21. Olgularda yoğun bakıma yatış açısından başvuru şikayeti

		Yoğun bakıma yatış		<i>p</i>
		var	yok	
Solunum sıkıntısı n (%)	var	41 (29)	100 (71)	0.000
	yok	31 (8.6)	328 (91.4)	
Öksürük n (%)	var	38 (10)	354 (90)	0.000
	yok	34 (31.5)	74 (68.5)	
Ateş yüksekliği n (%)	var	22 (16.8)	109 (83.2)	0.221
	yok	50 (13.5)	319 (86.5)	

Olguların fizik muayene bulguları karşılaştırıldığında takipne , retraksiyon, burun kanadı solunumu mevcut olanların yoğun bakıma yatışının istatistiksel anlamlı yüksek olduğu saptandı. Ral ile yoğun bakıma yatış açısından istatistiksel anlamlı

fark saptanmazken, ronkus saptanmayan olguların yoğun bakıma daha yüksek oranda yatış gerektirdiği görüldü (Tablo 22).

Tablo 22. Olgularda yoğun bakıma yatış açısından fizik muayene bulguları

		Yoğun bakıma yatış		<i>p</i>
		var	yok	
Takipne	var	69 (21)	266 (79)	0.000
n (%)	yok	3 (2)	162 (98)	
Retraksiyon	var	72(19)	311(81)	0.000
n (%)	yok	0(0)	117(100)	
Siyanoz	var	19 (100)	0 (0)	0.000
n (%)	yok	53 (11)	428 (89)	
Ral	var	32 (16)	168 (84)	0.436
n (%)	yok	40 (13.5)	260 (86.5)	
Ronküs	var	22 (9)	249 (91)	0.000
n (%)	yok	50 (22)	179 (78)	

MRDAI skoru hafif olan olguların % 6.1' inin, orta olan olguların % 9.4' ünün, ağır olan olguların ise % 100' ünün yoğun bakıma yatırıldığı saptandı (Tablo 23). Olgulardan yoğun bakıma yatış ihtiyacı olanların MRDAI skoru ortanca değeri 9.5 (ÇAA:3.3-11.7) iken, yoğun bakım yatış ihtiyacı olmayanların 3.0 (ÇAA:2.0-4.0) olarak saptandı.

Tablo 23. MRDAI skoru ile yoğun bakım yatış ihtiyacı arası ilişki

MRDAI skoru	Yoğun bakıma yatış		<i>p</i>
	var	yok	
	n(%)	n(%)	
Hafif	23(6.1)	351(93.9)	
Orta	8 (9.4)	77(90.6)	0.000
Ağır	41 (100)	0(0)	

MRDAI skoru hafif grupta olanların yoğun bakımda kalış süre ortanca değeri 3 (ÇAA:2-5), MRDAI skoru orta grupta olanların yoğun bakımda kalış süre ortanca değeri 4.5 (ÇAA:2-10) ve MRDAI skoru ağır grupta olanların yoğun bakımda kalış süre ortanca değeri 23 (ÇAA:7.5-52.5) olarak saptandı. MRDAI skoru ağır grupta olan olguların yoğun bakımda yatış sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı (***p=0.002***).

Prematüre doğum öyküsü olan 73 olgunun 21 tanesi (% 29), prematüre doğum öyküsü olmayan 427 olgunun 51 tanesi (% 12) yoğun bakıma yatırıldı. Prematüre doğum öyküsü olan olguların yoğun bakım yatış oranlarının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı (***p=0.000***).

Kronik hastalığı olan olguların yoğun bakım yatış oranı, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı (sırasıyla, %36.5; % 6.3, ***p=0.000***)

Sürekli ilaç kullanımı olan olguların yoğun bakım yatış oranı, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı (sırasıyla, %38.2; % 9.78, ***p=0.000***)

4.3.3. Yoğun bakım yatışı açısından olguların laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeleri

Yoğun bakıma yatırılan olguların mutlak nötrofil sayısı, CRP ve pCO₂ değerlerinin daha yüksek, mutlak lenfosit sayısı, trombosit sayısı ve pH değerlerinin daha düşük olduğu saptandı (Tablo 24).

Tablo 24. Olgularda yoğun bakıma yatış açısından laboratuvar değerlendirmesi

	Yoğun bakıma yatış		<i>p</i>
	var n=72	yok n=428	
Hemoglobin(g/dL)*	11.1 (9.8-12.2)	10.9 (10.1-11.9)	0.293
Lökosit (10 ³ /dL)*	10.5 (8.3-14.2)	10.3 (8.1-13.5)	0.057
Platelet (10 ³ /dL)*	281.083 (170.25-365.5)	353.921 (273-425)	0.000
ANS (10 ³ /dL)*	9.00 (3.3-11.4)	5.01 (2.2-6.6)	0.002
ALS (10 ³ /dL)*	3.43 (1.97-4.3)	5.22 (3.4-6.8)	0.000
CRP (mg/L)*	41.19 (2.75-48.25)	14.09 (1.1-14.9)	0.001
pH*	7.33 (7.29-7.39)	7.36 (7.33-7.39)	0.040
CO ₂ (mmHg)*	48.9 (36-56)	36.19 (31-40)	0.000

* Değerler ortanca (ÇAA:25p-75p) olarak verilmiştir.

Olgulardan ön-arka akciğer grafisi çekilen 450 olguya bakıldığında yoğun bakıma yatırılanların atelektazi ve konsolidasyon varlığının daha yüksek olduğu saptandı. Yoğun bakıma yatırılan olgulardan % 69.4' inde (n=50), yatırılmayan olguların ise %22.1' inde (n=95) konsolidasyon saptandı (***p*=0.000**). Yoğun bakıma yatırılan olguların %70.8 ' inde (n=51), yatırılmayan olguların ise %12.9' unda (n=49) atelektazi saptandı (***p*=0.000**).

4.3.4. Yoğun bakım yatışı açısından uygulanan tedavilerin değerlendirilmesi

Olgularda nebülize adrenalin, sistemik steroid ve antibiyotik alımı mevcut olanların yoğun bakıma yatışı istatistiksel anlamda yüksek saptandı (Tablo 25) .

Tablo 25. Olgulara verilen tedavi ve yoğun bakım yatış risk değerlendirmesi

	Yoğun bakıma yatış		p
	var (n=72)	yok (n=428)	
	n(%)	n(%)	
Nebülize salbutamol	45(62.5)	301(70.3)	0.189
Nebülize steroid	23(31.9)	123(28.7)	0.582
Nebülize adrenalin	19(45.8)	14(25)	0.000
Sistemik steroid	33(26.4)	107(3.3)	0.000
Antibiyotik	50(30)	115(70)	0.000

Yoğun bakım yatışını belirleyen en önemli risk faktörlerinin çoklu değişkenli logistik regresyon analizi değerlendirildiğinde; ön-arka akciğer görüntülemesinde konsolidasyon ve/veya atelettazi olmasının (OR:4.8, p=0.000, % 95 GA:2.0-11.3), MRDAI skorunun ağır grupta yer almasının (p=0.008) en önemli risk faktörü olduğu görüldü. Yaşın >24 ay olmasının istatistiksel olarak anlamlı olmamak ile birlikte yoğun bakım yatış riskini 2.6 kat artırdığı saptandı (OR:2.6, p=0.060, % 95 GA:1.0-6.9)

5. TARTIŞMA

Alt solunum yolu enfeksiyonları çocukluk döneminde yüksek mortalite ve morbidite ile gitmektedir. Etken olarak çoğunlukla virüsler; RSV, parainfluenza virüs tip 1, 2, 3, influenza A, B ve adenoviruslar görülmektedir. Özellikle 2 yaş altında bronşiyolit ve pnömoninin en önemli sebebi RSV virüsüdür (163,164).

Solunum yolu enfeksiyonlarının ayırımında laboratuvar tanısında altın standart olan kültür yöntemi, zaman alıcı olması ve özel laboratuvarlar gerektirmesi nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır. Hızlı tanıda yeri olan antijen tayini yönteminin (EIA, DFA, LA) ise duyarlılığı farklı sonuçlar verebilir. Günümüzde birçok solunum yolu virüsünün birlikte araştırılmasına olanak sağlayan PCR, yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle hızlı tanıda tercih edilmektedir. ELİSA ile saptanan RSV pozitifliği anlamlı olarak kabul edilmek ile beraber, negatifliğinin doğrulanması için PCR ile tekrar çalışılması önerilmektedir. Bizim çalışmamıza nazofaringeal aspirattan alınan örnekten ELİSA yöntemi ile saptanan RSV antijeni pozitif olgular dahil edilmiştir.

RSV iki yaşına kadar hemen hemen tüm çocukları enfekte eden çok yaygın ve bulaşıcı bir virüstür. Çalışmamızda bulunan 500 RSV pozitif olgunun % 84' ünün 2 yaşından küçük olduğu görüldü. Özden ve ark' nın (170) yaptığı çalışmada olguların daha çok 6 ayın altında olduğu saptanmıştır.

Yaptığımız retrospektif araştırmada hastaların çoğunluğunun erkek olduğu saptandı (Kız/Erkek: 1/1.4). Acunaş ve ark' nın (167) çalışmasında her iki cinste RSV nedeni ASYE sıklığı arasında fark saptanmamıştır. Narlı ve ark ' nın (168) yaptığı çalışmada ise erkek cinsiyette kızlara oranla iki kat fazla oranda olduğu görülmüştür. Marcello ve ark ' nın (171) yaptığı çalışmada İtalya' daki prematüre olgularda erkek cinsiyette RSV ye bağlı bronşiyolitinin daha sık olduğu saptanmıştır. Litaratürde neden erkeklerde daha fazla görüldüğüne dair net veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda kız ve erkek olgular arasında karşılaştırılan risk faktörleri ve klinik ağırlık açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Ilık iklimlerde kış mevsiminde, tropical iklimde yağmurlu dönemlerde enfeksiyon sık görülür. Bebeklerin yarısı kış aylarında RSV ile enfekte olur. Çalışmamızda olguların % 64.6' sının kış mevsiminde başvurduğu saptandı. En fazla başvuru yapılan ay Ocak, daha sonra sırası ile Şubat ve Mart ayları olarak bulundu. Son yıllarda gözlenen inluenza salgınlarından sonra yapılan çalışmalarda RSV

enfeksiyonun görülme zamanında kayma olduğu kış ve ilkbahar aylarında daha sık olarak görüldüğü bildirilmiştir (196-199). Bu sonuç çalışmamızın yeni literatür bilgisi ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

Çalışmada olguların başlıca başvuru şikayetleri öksürük (%78.4), ateş yüksekliği (%26.2) ve solunum sıkıntısı (%28.2) olarak saptandı. Tanır ve ark' nın (169) yaptığı çalışmada RSV pozitif olgularda saptanan bulgular öksürük (%97.2), hırıltı (86.6) ve ateş (%37) olarak saptanmıştır. Narlı ve ark' nın (168) yaptığı çalışmada ise en sık bulgu burun akıntısı (%55.6) , diğerleri ise solunum sıkıntısı (%40.7), ateş (%37) ve öksürük (%33.3) olarak tespit edilmiştir. Özden ve ark (170) ise yaptıkları çalışmada öksürük (%100), hırıltı (%98.4) ve ateş (%33.3) bulgularının olduğunu belirtmiştir. Khuen ve ark' nın (183) çalışmasında ateş (%84.2) ve öksürük (%97.8) başlıca bulgular olarak görülmüştür.

RSV enfeksiyonu çocukluk çağında en sık burun akıntısı, öksürük ve ateş ile karakterize üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde görülür. Virüs aynı zamanda krup, otitis media, bronşiyolit ve pnömoniye yol açar. Çalışmamızda saptanan bulgular ise öksürük (%78.4), retraksiyon (%76.6), takipne (%67.6) ve özellikle küçük olgularda mevcut olan burun kanadı solunumu (%51.8) idi. Tanır ve ark' nın (169) yaptığı çalışmada fizik muayenede ral (%58), subkostal retraksiyon (%50) ve siyanoz (%38) saptanmıştır. Özden ve ark (170) ise yaptıkları çalışmada dispne (%60) ve ronküs (%53.5) saptamıştır.

Çalışmamızda bronşiyolitin klinik ağırlık skorlaması için MRDAI skoru kullanılmıştır. MRDAI skoru'nun ortanca değeri tüm olgularda 3 olarak saptanmıştır. Servis ve yoğun bakım yatışı olan olgularda ise MRDAI skoru' nun yatmayan olgulara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. MRDAI skoru derecesi ile acil serviste kalış süresi arasında fark saptanmazken, servis ve yoğun bakımda yatış süresi ile MRDAI skoru derecesi ağır olan grup arasında istatistiksel anlamlı yükseklik saptanmıştır. MRDAI skoru ile acil servis kalış süresi arasında ilişkili bulunmasının sebebi olarak ağır olguların hızla yatışlarının yapılması olduğu düşünülmüştür. Humayun ve ark' nın (190) yaptığı çalışmada da benzer şekilde yatış ihtiyacı gösteren olguların MRDAI skoru daha yüksek , klinik gidişlerinin daha kötü olması sebebiyle daha uzun süre gözlem altında kaldıkları saptanmıştır. Howard ve ark (191) MRDAI skorunun hastaneye yatış ile arasında anlamlı fark olduğunu saptamış, özellikle desatürasyon ve takipne ile skorun bağlantılı olduğunu görmüştür. MRDAI skorunun olgunun klinik gidişini göstermede sensitivitesinin %56, spesifitesinin %74 olduğunu saptamıştır.

Ricardo ve ark' nın (192) yaptığı çalışmada da benzer şekilde MRDAI skorunun yatış ihtiyacı ve acil serviste kalış süresi ile bağlantılı olduğu, skor ne kadar yüksek ise yatış ihtiyacının arttığı ve daha uzun süre hastanede kaldığı saptanmıştır.

RSV enfeksiyonu yüksek riskli pediyatrik popülasyonda (prematüre bebekler, kalp, akciğer sorunlu ve immünitesi baskılanmış olan çocuklar) önemli oranda morbidite ve mortaliteye yol açar. Çalışmamızda da olguların %14.6'sında prematürite öyküsü ve %26.8'inde kronik bir hastalık tesbit edilmiştir. Karakoç ve Dağlı' nın (165) yaptıkları çalışmada RSV enfeksiyonu, prematüre doğum öyküsü olanlarda, düşük doğum ağırlığı, bronkopulmoner displazi ya da konjenital kalp hastalığı olanlarda daha sık olduğu görülmüştür. Hatipoğlu ve ark' nın (166) yaptığı çalışmada ise prematüre doğum öyküsü olan hastaların tamamında RSV antijeni pozitif saptanmıştır. Khuen ve ark' nın (183) çalışmasında prematürite oranı %16.3 olarak saptanırken, kronik hastalık oranı %16.6 olarak saptanmıştır. David ve ark' nın (184) yaptığı çalışmada ise prematürite oranı % 43.2 olarak saptanmıştır.

Akciğer grafisi, sekonder bakteriyal enfeksiyonun saptanması, komplikasyon ve olgunun gidişatının belirlenmesi açısından gerekli olmaktadır. RSV enfeksiyonlarında akciğer grafisinde havalanma fazlalığı, diffüz interstisiyel tutulum, peribronşial kalınlaşma ve kendiliğinden düzelen segmental atelektazi görülür. Çalışmamızda patolojik akciğer grafisi oranı %97.8 olarak saptanmıştır. Olguların akciğer grafisinde % 32.2'inde konsolidasyon ve % 22.2'inde atelektazi saptanmış ve bu akciğer grafisi bulgularının yatış kararı verilmesinde önemli bir belirleyici olduğu görülmüştür. David ve ark' nın (184) yaptığı çalışmada RSV pozitif saptanan hastaların %79.6 sında patolojik akciğer grafisi saptanmıştır.

RSV'li bebeklerin %2'si hastaneye yatış gerektirmektedir ve bu olgularında beşte biri solunum desteğine gereksinim duyar. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından toplanan veriler Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl, bir yaşının altındaki 75,000 ila 125.000 arasındaki çocuğun RSV nedeniyle hastaneye yattığını göstermektedir. Çalışmamızda olguların %50.2' sinde servise yatış, %14.4' ünde yoğun bakıma yatış ve %10.2' sinde mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Filippo ve ark' nın (189) yaptığı çalışmada RSV pozitif hastaların % 90' ının servis ihtiyacının olduğu görülmüştür. Khuen ve ark' nın (183) çalışmasında olguların %44.9 ' u yoğun bakım ihtiyacı gösterirken, bu olguların % 66.7' si mekanik ventilasyon ihtiyacı göstermiştir. Çalışmamızda özellikle acil servise solunum sıkıntısı

nedeniyle başvuran olgular değerlendirildiği için servis ve yoğun bakım yatışlarının daha fazla olduğu düşünülmüştür.

Birincil tedavi destekleyici ve hidrasyon, gerektiğinde ek oksijen kullanımı, üst solunum yolunun aspirasyonu ve gerekirse entübasyon ve mekanik ventilasyon içermelidir. RSV bronşiolitli çocuklarda inhale bronkodilatör önerilmemektedir. RSV enfeksiyonlu infantlarda (<24 ay) kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir. Kortikosteroidlerin, antiinflamatuvar etkileri ile bronşiyal ödem ve hava yolu obstrüksiyonunu azaltma potansiyeli vardır. Bununla birlikte, randomize çalışmalarda, meta-analizlerde ve sistematik incelemelerde, bronşiyolit tedavisinde faydalı olmadığı gösterilememiştir. Ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Randomize araştırmaların ve sistematik incelemelerin meta-analizi, bronkodilatörlerin kısa süreli klinik iyileşme sağlayabildiğini, ancak genel sonuca etki etmediğini, olumsuz etkileri olabileceğini ve bakım maliyetini artırabileceğini göstermektedir (119,120). Çalışmamızda nebülize salbutamol (%69.4), nebülize steroid (%30), nebülize adrenalin (%6.6), sistemik steroid (%28.2) ve antibiyotik (%33) kullanımı saptanmıştır. David ve ark' nın (184) yaptığı çalışmada kronik hastalığı olan olgularda antibiyotik terapisinin sıklıkla kullanıldığı saptanmıştır (OR:4.3, p=0.001, % 95 GA:1.1-17.0). Kimpen ve ark (200) yaptığı çalışmada % 80 oranında intravenöz kortikosteroid kullanımı saptanmıştır. Akciğer grafisinde konsolidasyon ve atelektazinin fazla olması, CRP ve ANS yüksekliği bulunması sebebiyle sekonder enfeksiyon durumunun ekarte edilememesi sebebiyle antibiyotik kullanımının yüksek olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda servis ve/veya yoğun bakım yatışı yapılan olguların yaş dağılımı çoğunlukla 24 ayın üzerinde saptandı. Juan ve ark ' nın (174) yaptığı çalışmada ise servise yatırılan RSV pozitif olguların çoğunlukla 3-6 ay arasında olduğu saptanmıştır. Khuen ve ark' nın (183) çalışmasında da servis yatışı yapılan olguların yaşlarının daha çok 1 yaş altı olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda 24 ay üzeri olgularda daha fazla oranda servis ve/veya yoğun bakım yatışı olmasının sebebi prematürite, kronik hastalık ve sürekli ilaç kullanımı gibi risk faktörlerinin bu yaş grubunda daha fazla oranda olması ile açıklanabileceği düşünülmüştür.

Her iki cinste RSV nedeni ASYE gelişme ihtimali aynı olmakla beraber özellikle gelişmiş ve endüstrileşmiş ülkelerde erkek çocuklarda enfeksiyon daha ağır seyreder ve hastaneye yatış oranları da daha fazla olmaktadır (175-177). Çalışmamızda kız olguların %51.7 ve erkek olguların %49.1 oranda servise yatışının yapıldığı ve anlamlı fark olmadığı görülmüştür . Yoğun bakıma yatışta ise erkek

olguların % 12.3'ünün, kız olguların ise % 17' sinin yoğun bakıma yattığı ve cinsiyet açısından anlamlı fark olmadığı saptandı. Ying ve ark' nın (186) yaptığı çalışmada servise yatış ile cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hemalatha ve ark' nın (187) yaptığı çalışmada da cinsiyet arasında fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda ateş yüksekliği ile yatış riskinin arttığı saptanmıştır. Aynı zamanda solunum sıkıntısı sebebiyle başvuran olgularda da yatış oranı fazladır. Morarma ile başvuran olgu sayısı az olması sebebiyle değerlendirme yapılamamıştır. Olguların temel başvuru şikayetinin öksürük olduğu ancak bunun yatış riski ile bağlantılı olmadığı görülmüştür. Fizik muayene açısından ise ral, takipne, retraksiyon ve siyanoz mevcut olanların servis yatışlarının daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. Khuen ve ark' nın (183) çalışmasında başvuru şikayetleri açısından bakıldığında ateş yüksekliği ve fizik muayene açısından bakıldığında takipne varlığında servise yatış oranının arttığı saptanmıştır.

RSV enfeksiyonuna bağlı servis yatışları %2 oranında saptanırken, eğer prematürite veya kronik hastalık mevcutsa bu oran %20 ye yükselmektedir(175-180). Çalışmamızda da benzer şekilde prematürite ve kronik hastalık varlığı servise yatış ile ilişkili bulundu. Prematürite doğum öyküsü olan olguların % 22.3' ünün ve kronik hastalığı olanların % 73.8' inin servise yatış yapıldığı saptandı. Robert' ve ark'nın (181) yaptığı çalışmada 6 aydan küçük kronik hastalığı olmayan çocuklarda RSV ye bağlı yatış oranı % 4.4 olarak saptanmıştır. McLaurin ve ark' nın (173) yaptığı çalışmada prematüre infantlarda RSV sebebiyle hastaneye yatışların daha sık olduğu görülmüştür. Kristensen ve ark (185) kronik hastalığı olan olguların %8.8 oranında servise yatış ihtiyacı gösterdiğini ve bu oranın servise yatış ihtiyacı açısından anlamlı oranda yüksek olduğunu saptamıştır.

Çalışmamızda servise yatış yapılan olgularda laboratuvar değerleri incelendiğinde anemi ve lenfopeni saptananların servise yatış ihtimali artmaktadır. Khuen ve ark' nın (183) çalışmasında lenfopeni ve trombositoz varlığında servise yatış oranının arttığı saptanmıştır.

Çalışmamızda antibiyotik, nebülize salbutamol, nebülize adrenalin, nebülize steroid ve sistemik steroid verilen olguların daha fazla oranda servise yatış gerektirdiği görüldü. Khuen ve ark' nın (183) çalışmasında antibiyotik tedavisi verilen olguların servise daha fazla oranda yatış gerektirdiği ve daha uzun süre serviste kaldığı görülmüştür. Pedro ve ark' nın (188) yaptığı çalışmada acil servislere

nebülize adrenalin ve sistemik steroid tedavilerinin verilmesi halinde servis yatışlarının azaldığı saptanmıştır.

Solunum sıkıntısının başlıca fizik muayene bulgularından olan takipne, retraksiyon ve burun kanadı solunumuna sahip olan olguların yoğun bakıma daha fazla yattığı saptandı. Takipnesi olan olguların %21' i ve retraksiyonu olan olguların %19' u yoğun bakıma yatırıldı.

RSV enfeksiyonu için temel risk faktörlerinden olan prematürite ve kronik hastalık varlığı yoğun bakıma yatış için temel risk faktörleri arasında saptanmıştır. Prematüre doğum öyküsü olan olguların % 29' u yoğun bakıma yatırılmıştır. Kronik hastalığı olan olguların ise yoğun bakıma yatış oranı % 36.5 idi. Thorburn ve ark' nın (193) yaptığı çalışmada yoğun bakıma RSV enfeksiyonu sebebiyle yatan olgularda kronik hastalık yüksek oranda saptanmıştır. Khuen ve ark (183) yaptıkları çalışmada prematürite ve kronik hastalık olan olgularda yoğun bakım yatış oranını yüksek saptamışlardır.

RSV enfeksiyonlarında rutin laboratuvar testleri tanıda gereksizdir. Beyaz küre sayısı normal veya hafif/orta yüksek, periferik yayma lenfosit hakimiyetindedir (46,82,90). Çalışmamızda yoğun bakıma yatırılan olguların laboratuvar değerleri incelendiğinde CRP, pCO₂ ve ANS değerleri daha yüksek, trombosit, pH ve ALS değerleri daha düşük saptandı. Khuen ve ark (183) yoğun bakıma yatan olgularda trombosit ve ANS değerlerini daha yüksek saptamışlardır.

Çalışmamızda akciğer görüntülemesi yapılan olgulardan konsolidasyon ve atelektazi saptananların yoğun bakıma daha fazla yatırıldığı saptandı. Konsolidasyon saptanan olguların yoğun bakıma yatış oranı % 69.4' iken, atelektazi saptananların %70.8 idi. Aynı zamanda konsolidasyon ve atelektazi saptanan olgularda CRP değerleri anlamlı yüksek saptanmıştır.

Steroidlerin antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı tedavi amaçlı sıkça kullanılmasına rağmen, steroidlerin tek başına hiçbir yararı olmadığını göstermiştir (123). Son yıllarda ağır RSV enfeksiyonlarında aşırı immün reaksiyondan çok yetersizliğinin rol oynadığı bildirilmektedir (132-135). İki yaşın altındaki bebeklerde hışıltı esas olarak daha dar olan havayollarına bağlı olduğundan steroidlerin antiinflamatuvar etkisinden yararlanmadıkları sonucuna varılmıştır (81,126). Çalışmamızda nebülize adrenalin, sistemik steroid ve antibiyotik tedavisi alan olguların yoğun bakıma daha fazla yattığı saptandı. Nebülize adrenalin alan olguların

% 45.8, sistemik steroid alan olguların % 26.4 ve antibiyotik tedavisi alan olguların %50 oranında yoğun bakım yatışı olduğu saptandı.

Sonuç olarak, RSV pozitif olguların çoğunluğu 2 yaşın altında ve erkek olduğu saptanmıştır. Olgular özellikle kış mevsiminde ve Ocak ayında başvurmuşlardı. RSV enfeksiyonu için prematürite ve kronik hastalık varlığı başlıca risk faktörleridir. Servise yatışta başlıca risk faktörleri prematürite, MRDAI skor yüksekliği ve akciğer görüntülemesinde konsolidasyon ve/veya atelektazi varlığıdır. Servise yatan olgularda hemoglobin ve lenfosit değerleri daha düşük saptanmıştır. Yoğun bakıma yatışta ise MRDAI skor yüksekliği ve akciğer görüntülemesinde konsolidasyon ve/veya atelektazi varlığı en önemli risk faktörleri olup, laboratuvarında CRP, pCO₂, ANS değerleri daha yüksek, pH ve ALS değerleri daha düşük saptanmıştır. Çalışmamızda özellikle altta yatan kronik hastalık ve prematüre öyküsü olan olgularda RSV enfeksiyonlarının daha ağır seyrettiği ve bu hastaların daha yüksek oranda yatırılarak tedavi edilmeleri gerektiği görülmüştür. Hastaların akciğer grafilerinde konsolidasyon ve atalektezi saptanmasının hekimlerin yatış kararı vermesinde önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇLAR

RSV enfeksiyonunun klinik tablosunu ve epidemiyolojik özelliklerini belirleyen ve servis, yoğun bakım yatış risk faktörlerinin araştırıldığı bu çalışmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

1. Olguların çoğunluğunun (%84) 2 yaşından küçük olduğu saptandı.
2. RSV enfeksiyon görülme oranı Erkek/Kız 1.4 olup, cinsiyetler arasında karşılaştırılan parametreler ve klinik ağırlık açısından anlamlı fark bulunmadı.
3. Olguların çoğunluğunun kış mevsiminde, özellikle ocak ayında başvurduğu bulunmuştur.
4. En sık başvuru şikayetinin öksürük ve solunum sıkıntısı olduğu saptandı.
5. En sık saptanan klinik bulguların retraksiyon ve takipne olduğu saptandı.
6. MRDAI sınıflamasına göre olguların % 74.8' inin hafif grupta, %17' sinin orta grupta ve % 8.2' sinin ağır grupta olduğu saptandı
7. Olguların % 14.6'sında prematürite ve %26.8'inde kronik hastalık saptandı.
8. Akciğer grafisinde atelektazi olguların %22.2'sinde, konsolidasyon olguların %32.2'sinde saptandı.
9. Akciğer grafisinde atelektazi ve konsolidasyon mevcut olanlarda CRP ve ANS değerleri daha yüksek saptandı.
10. İki yaşından büyük olgularda prematürite, kronik hastalık, atelektazi ve konsolidasyon daha yüksek oranda saptandı.
11. Olgulardan %50.2'sinin (n=251) servise, %14.4' ünün (n=72) ise yoğun bakıma yatırıldığı saptandı. Olguların %10.2' sinde (n=51) mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişti.
12. Çocuk acil servis kalış sürelerinin ortanca değeri 1 gün, serviste yatış sürelerinin ortanca değeri 11 gün, yoğun bakımda yatış sürelerinin ortanca değeri 10 gün olduğu saptandı.
13. Olgulara en fazla uygulanan tedavilerin % 69.4 oranında nebülize salbutamol ve % 33 oranında antibiyotik olduğu saptandı.
14. Servise yatırılan olguların ortanca yaşı 6 ay , yoğun bakıma yatırılan olguların ortanca yaşı 17 ay olarak saptandı.
15. 2 yaşından büyük olguların %78.8' inin servise yatırıldığı saptandı.
16. Başvuru şikayetinde, solunum sıkıntısı ve ateş yüksekliği olan olguların servis yatışlarının, istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptandı

17. Servis yatışı yapılan olguların MRDAI skorlarının yatış yapılmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı.
18. MRDAI skoru ağır grupta olan olguların servis yatış sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı
19. Servis yatışı yapılan olgularda kronik hastalık ve prematürite oranı yüksek saptandı.
20. Hemogloblin ve lenfosit değerleri düşük olan olguların servis yatış oranlarının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı.
21. Servise yatırılan olguların atelektazi ve konsolidasyon varlığının daha yüksek olduğu saptandı.
22. Servise yatışta temel risk faktörleri prematürite varlığı, akciğer görüntülemesinde konsolidasyon ve/veya atelektazi ve MRDAI skorunun ağır grupta yer alması olduğu belirlendi.
23. Yoğun bakım yatışı açısından cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı saptandı.
24. İki yaşından büyük olan olguların yoğun bakım yatış oranlarının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı.
25. MRDAI skoru ağır olan olguların % 100'ünün yoğun bakım yatışı olduğu saptandı.
26. MRDAI skoru ağır grupta olan olguların yoğun bakımda yatış sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı.
27. Yoğun bakıma yatış yapılan olgularda prematürite ve kronik hastalık varlığı daha yüksek saptandı.
28. Yoğun bakıma yatırılan olguların mutlak nötrofil sayısı, CRP ve pCO₂ değerlerinin daha yüksek, mutlak lenfosit sayısı, trombosit sayısı ve pH değerlerinin daha düşük olduğu saptandı.
29. Yoğun bakıma yatırılanların atelektazi ve konsolidasyon varlığının daha yüksek olduğu saptandı.
30. Olgularda nebülize adrenalin, sistemik steroid ve antibiyotik alımı mevcut olanların yoğun bakıma yatışı istatistiksel anlamda yüksek saptandı.
31. Servise yatışta temel risk faktörleri akciğer görüntülemesinde konsolidasyon ve/veya atelektazi olması ve MRDAI skorunun ağır grupta yer alması olduğu belirlendi.

6.KAYNAKLAR

1. Hall CB, McCarthy CA. Respiratory syncytial virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases. 4th edition. New York: Churchill Livingstone; 1995, pp. 1501-19.
2. Ogra PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. Paediatr Respir Rev 2004; 5 Suppl A: 119-26.
3. Murphy FA. Virus Taxonomy. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). Fields Virology. 2nd edition. New York: Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996, pp. 15-57.
4. Hall CB. Respiratory Syncytial Virus. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR (eds). Principles and Practice of Clinical Virology. Chichester: John Wiley and Sons; 1994, pp. 270-2.
5. Collins P, Chanock R, Murphy B. Respiratory Syncytial Virus. In: Knipe DM, Howley PM (eds). Fields Virology. 4th Ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins; 2001, pp. 1341-79.
6. Hall CB, Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. (6th edition), Philadelphia: WB Saunders Company, 2009, p 2462-87.
7. McNamara PS, Smyth RL. The pathogenesis of respiratory syncytial virus disease in childhood. Br Med Bull. 2002; 61: 13-28.
8. Gala CL, Hall CB, Schnabel KC, Pincus PH, Blossom P, Hildreth SW, Betts RF, Douglas RG Jr. The use of eye-nose goggles to control nosocomial respiratory syncytial virus infection. JAMA 1986; 256(19): 2706- 08.
9. From Linda Stannard's web page, Division of Medical Virology, at the University of Cape Town.
10. Sullender WM, Mufson MA, Prince GA, Anderson LJ, Wertz GW. Antigenic and genetic diversity among the attachment proteins of group A respiratory syncytial viruses that have caused repeat infections in children. J Infect Dis 1998;178(4): 925-32.
11. Stang P, Brandenburg N, Carter B. The economic burden of respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis hospitalizations. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155(1): 95-6.

12. Howard T, Hoffman L, Stang P, Simoes EA. Respiratory syncytial virus pneumonia in the hospital setting: Length of stay, charges and mortality. *J Pediatr* 2000; 137(2): 227-32.
13. Collins RA, Gualano RC, Zosky GR, Chiappetta CL, Turner DJ, Colasurdo GN, Hantos Z, Sly PD. Lack of long-term effects of respiratory syncytial virus infection on airway function in mice. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 156(3): 345-52.
14. Ruuskanen O, Ogra PL. Respiratory syncytial virus. *Curr Probl Pediatr* 1993; 23(2): 50-79.
15. Handforth J, Friedland JS, Sharland M. Basic epidemiology and immunopathology of RSV in children. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1(3): 210- 4.
16. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis* 1997; 175(4): 814-20.
17. Buraphacheep W, Britt WJ, Sullender WM. Detection of antibodies to respiratory syncytial virus attachment and nucleocapsid proteins with recombinant baculovirus-expressed antigens. *J Clin Microbiol* 1997; 35(2): 354-7.
18. Heilman CA. From the National Institute of Allergy and Infectious Diseases and the World Health Organization. Respiratory syncytial and parainfluenza viruses. *J Infect Dis* 1990; 161(3): 402-6.
19. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington, D.C.: ASM Press; 1999. pp. 942-58.
20. Hastie ML, Headlam MJ, Patel NB, Bukreyev AA, Buchholz UJ, Dave KA, Norris EL, Wright CL, Spann KM, Collins PL, Gorman JJ. The human respiratory syncytial virus nonstructural protein 1 regulates type I and type II interferon pathways. *Mol Cell Proteomics* 2012; 11(5): 108-27.
21. Kotelkin A, Belyakov IM, Yang L, Berzofsky JA, Collins PL, Bukreyev A. The NS2 protein of human respiratory syncytial virus suppresses the cytotoxic T-cell response as a consequence of suppressing the type I interferon response. *J Virol* 2006; 80(12): 5958-67.
22. Moore EC, Barber J, Tripp RA. Respiratory syncytial virus (RSV) attachment and nonstructural proteins modify the type I interferon response associated with suppressor of cytokine signaling (SOCS) proteins and IFN- stimulated gene-15 (ISG15). *J Virol* 2008; 82: 116.

23. Spann KM, Tran KC, Chi B, Rabin RL, Collins PL. Suppression of the induction of alpha, beta, and lambda interferons by the NS1 and NS2 proteins of human respiratory syncytial virus in human epithelial cells and macrophages [corrected]. *J Virol* 2004; 78(8): 4363-9.
24. Siqueira MM, Nascimento JP, Portes SA, Schuy W. Enzyme immunoassay for respiratory syncytial virus: rapid detection in nasopharyngeal secretions and evaluation of isolates representing different RSV subgroups. *J Clin Lab Anal* 1993; 7(2): 130-3.
25. Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, Long CE, Mc Connochie KM, Hildreth SW, Anderson LJ. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J Infect Dis* 1990; 162(6): 1283-90.
26. Langedijk JP, Brandenburg AH, Middel WG, Osterhaus A, Melen RH, van Oirschot JT. A subtype-specific peptide-based enzyme immunoassay for detection of antibodies to the G protein of human respiratory syncytial virus is more sensitive than routine serological tests. *J Clin Microbiol* 1997; 35(7): 1656-60.
27. Collins PL, Crowe JEJ. Respiratory syncytial virus and metapneumoviruses. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Strauss SE. (eds). *Fields Virology*. 5th edition. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 2007, pp. 1601-46.
28. Galiano MC, Palomo C, Videla CM, Arbiza J, Melero JA, Carballal G. Genetic and antigenic variability of human respiratory syncytial virus (groups a and b) isolated over seven consecutive seasons in Argentina (1995 to 2001). *J Clin Microbiol* 2005; 43(5): 2266-73.
29. Mlinaric-Galinovic G, Chonmaitree T, Cane PA, Pringle CR, Ogra PL. Antigenic diversity of respiratory syncytial virus subgroup B strains circulating during a community outbreak of infection. *J Med Virol* 1994; 42(4): 380-4.
30. Matheson JW, Rich FJ, Cohet C, Grimwood K, Huang QS, Penny D, Hendy MD, Kirman JR. Distinct patterns of evolution between respiratory syncytial virus subgroups A and B from New Zealand isolates collected over thirty-seven years. *J Med Virol* 2006; 78(10): 1354-64.
31. Fernie BF, Gerin JL. The stabilization and purification of respiratory syncytial virus using MgSO₄. *Virology* 1980; 106(1): 141-4.

32. Hambling MH.: Survival of the respiratory syncytial virus during storage under various conditions. *Br. J. Exp. Pathol.* 1964; 45:647-655.
33. Hall C, Geiman J, Douglas RG. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1980; 141: 98-102.
34. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Auinger P, Griffin MR, Poehling KA, Erdman D, Grijalva CG, Zhu Y, Szilagyi P. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009; 360(6): 588-98.
35. Chakravarti A, Chopra K, Shetty S. Respiratory Syncytial Virus in lower respiratory tract infections. *Indian Pediatr* 1995; 32(12): 1303–5.
36. http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index2.htm (Accessed on 3rd August 2010).
37. Agah R, Cherry JD, Garakian AJ, Chapin M. Respiratory syncytial virus (RSV) infection rate in personnel caring for children with RSV infections. Routine isolation procedure vs routine procedure supplemented by use of masks and goggles. *Am J Dis Child* 1987; 141(6): 695-7.
38. Leclair JM, Freeman J, Sullivan BF, Crowley CM, Goldmann DA. Prevention of nosocomial respiratory syncytial virus infections through compliance with glove and gown isolation precautions. *N Engl J Med* 1987; 317(6): 329-34.
39. Thorburn K, Kerr S, Taylor N, van Saene HK. RSV outbreak in a paediatric intensive care unit. *J Hosp Infect* 2004; 57(3): 194-201.
40. Shay D, Holman R, Newman R, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999; 282(15): 1440-6.
41. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel Jr EF, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000; 137(6): 865-70.
42. Kneyber MCJ, Steyerberg EW, de Groot R, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr* 2000; 89(6): 654-60.
43. Hall CB, Douglas RG Jr. Nosocomial respiratory syncytial viral infections. Should gowns and masks be used? *Am J Dis Child* 1981; 135(6): 512-5.

44. Murphy D, Todd JK, Chao RK, Orr I, McIntosh K. The use of gowns and masks to control respiratory illness in pediatric hospital personnel. *J Pediatr* 1981; 99(5): 746-50.
45. La Via WV, Marks MI, Stutman HR. Respiratory syncytial virus puzzle: Clinical features, pathophysiology, treatment and prevention. *J Pediatr* 1992; 121(4): 503-10.
46. Prober CG, Wang EEL. Reducing the morbidity of lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: Still no answer. *Pediatrics* 1997; 99(3): 472-75.
47. Law BJ, De Carvalho V. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized Canadian children: regional differences in patient populations and management practices. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(8): 659-63.
48. Darville T, Yamauchi T. Respiratory syncytial virus. *Pediatr Rev* 1998; 19(2): 55-61.
49. Bishop DHL, Pringle CR. Order Mononegavirales. In: *Virus Taxonomy-Sixth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Eds: Murphy FA, Fauquet CM, Bishop DHL. *Archives of Virology Supplement, Springer Publishers, Vienna, Austria* 1995; 10:265-267.
50. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *J Pediatr* 1992; 121(3): 348-54.
51. Nicholson KG, McNally T, Silverman M, Simons P, Stockton JD, Zambon MC. Rates of hospitalisation for influenza, respiratory syncytial virus and human metapneumovirus among infants and young children. *Vaccine* 2006; 24(1): 102-8.
52. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses*. Eds: King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ. Publisher San Diego Elsevier 2011.
53. Collins PL, Crowe J E Jr. Respiratory Syncytial Virus and Metapneumovirus. In: *Fields Virology Volume 2*. Eds: Knipe DM, Howley PM. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007; 5:1601-1646.
54. Hacking D, Hull J. Respiratory syncytial virus; viral biology and the host response. *J Infect Dis* 2002; 45:18-24.

55. Domachowske JB, Rosenberg HF. Respiratory syncytial virus infection: immune response, immunopathogenesis, and treatment. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:298-309.
56. Mejias A, Chavez-Bueno S, Rios AM, Aten MF, Raynor B, Peromingo E, Soni P, Olsen KD, Kiener PA, Gomez AM, Jafri HS, Ramilo O. Comparative effects of two neutralizing anti-respiratory syncytial virus (RSV) monoclonal antibodies in the RSV murine model: time versus potency. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(11): 4700-7.
57. Carbonell-Estrany X, Simões EA, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, Connor EM, Losonsky GA; Motavizumab Study Group. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. *Pediatrics* 2010; 125(1): e35-51.
58. Simoes EA, Sondheimer HM, Top FH Jr, Meissner HC, Welliver RC, Kramer AA, Groothuis JR. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The Cardiac Study Group. *J Pediatr* 1998; 133(4): 492-9.
59. Harkensee C, Brodlie M, Embleton ND, Mckean M. Passive immunisation of preterm infants with palivizumab against RSV infection. *J Infect* 2006; 52(1): 2-8.
60. Harris JA, Huskins WC, Langley JM, Siegel JD; Pediatric Special Interest Group of the Society for Healthcare Epidemiology of America. Health care epidemiology perspective on the October 2006 recommendations of the Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2007; 120(4): 890-2.
61. Meissner HC, Bocchini JA Jr, Brady MT, Hall CB, Kimberlin DW, Pickering LK. The role of immunoprophylaxis in the reduction of disease attributable to respiratory syncytial virus. *Pediatrics* 2009; 124(6): 1676-9. 68.
62. Krilov LR, Weiner LB, Yogev R, Fergie J, Katz BZ, Henrickson KJ, Welliver RC Sr. The 2009 COID recommendations for RSV prophylaxis: issues of efficacy, cost, and evidence-based medicine. *Pediatrics* 2009; 124(6): 1682-4.
63. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986; 140(6): 543-6.
64. Hall CB, Douglas Jr RG, Geiman JM. Quantitative shedding patterns of respiratory syncytial virus in infants. *J Infect Dis* 1975; 132(2): 151-6.

65. Welliver CR, Ogra PR. Respiratory syncytial virüs In: Gorbach Sherwood L, Bartlett John G, Blacklow Neil R (eds). *Infectious Diseases*, 2th Edition. WB Saunders Company; 1998. pp. 2148-50.
66. Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1991; 163(4): 693-8.
67. Adams JM, Imagawa DT, Zike K. Epidemic bronchiolitis and pneumonia related to respiratory syncytial virus. *JAMA* 1961; 176:1037-9.
68. Ahere W, Bird T, Court SD, Gardner PS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 1970; 23(1): 7-18.
69. Hall CB. Respiratory syncytial viral infections: Pathology and pathogenicity. In: Weisman L, Groothuis J (eds). *Contemporary Diagnosis and Management of Respiratory Syncytial Virus Infection*. 5th edition. Newtown, PA: Handbooks in Health Care; 2000. pp.72-93.
70. Visscher DW, Myers JL. Bronchiolitis: The pathologist's perspective. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(1): 41-7.
71. Chandwani S, Borkowsky W, Krasinski K, Lawrence R, Welliver R. Respiratory syncytial virus infection in human immunodeficiency virus– infected children. *J Pediatr* 1990; 117(2 Pt 1): 251-4.
72. Chang J, Choi SY, Jin HT, Sung YC, Braciale TJ. Improved effector activity and memory CD8 T cell development by IL-2 expression during experimental respiratory syncytial virus infection. *J Immunol* 2004; 172(1): 503-8.
73. Chang J, Srikiatkachorn A, Braciale TJ. Visualization and characterization of respiratory syncytial virus F-specific CD8(+) T cells during experimental virus infection. *J Immunol* 2001; 167(8): 4254-60.
74. Chanock RM. Control of acute mycoplasmal and viral respiratory tract disease. *Science* 1970; 169(3942): 248-56.
75. Chandra A, Martinez GM, Mosher WD, Abma JC, Jones J. Fertility, family planning, and reproductive health of U.S. women: Data from the 2002 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat* 2005; 23: 1-160.
76. Chanock RM, Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *Am J Hyg* 1957; 66(3): 291-300.

77. Meissner HC, Groothuis JR. Immunoprophylaxis and the control of respiratory syncytial virus disease. *Pediatrics* 1997; 100(2 Pt 1): 260-3.
78. Midula F, Villani A, Panuska JR, Dab I, Kolls JK, Merolla R, Ronchetti R. Respiratory syncytial virus lung infection in infants: Immunoregulatory role of infected alveolar macrophages. *J Infect Dis* 1993; 168(6): 1515-9.
79. Renzi PM, Turgeon JP, Yang JP, Drblik SP, Marcotte JE, Pedneault L, Spier S. Cellular immunity is activated and a TH-2 response is associated with early wheezing in infants after bronchiolitis. *J Pediatr* 1997; 130(4): 584-93.
80. Rabatic S, Gagro A, Lokar-Kolbas R, Krsulovic-Hresic V, Vrtar Z, Popow-Kraupp T, Drazenovic V, Mlinaric-Galinovic G. Increase in CD 23 positive C cell in infants with bronchiolitis accompanied by appearance of IgE and IgD antibodies specific for respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1997; 175(1): 32-7.
81. Saito T, Deksin RW, Casola A, Haberke H, Olszewska B, Ernst PB, Alam R, Ogra PL, Garofalo R. Respiratory syncytial virus induces selective production of the chemokine RANTES by upper airway epithelial cells. *J Infect Dis*. 1997; 175(3): 497-504.
82. Dargaville PA, South M, McDougall PN. Surfactant abnormalities in infants with severe viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1996; 75(2): 133-6.
83. Hall CB, Mc Carthy CA. Respiratory syncytial virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases* 4th edition. New York: Churchill Livingstone; 1995. pp. 1501-9.
84. Belshe RB, Mufson MA. Respiratory syncytial virus. In: Belshe RB (ed). *Textbook of Human Virology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1991. pp. 388-407.
85. Chanock RM, Parrott RH, Connors M, Collins PL, Murphy BR. Serious respiratory tract disease caused by respiratory syncytial virus: Prospects for improved therapy and effective immunization. *Pediatrics* 1992; 90(1 Pt 2): 137-43.
86. Walsh EE, Hall CB. Respiratory syncytial virus. In: Schmidt NJ, Emmons RW (eds). *Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections*. 6th Ed. Washington: American Public Association; 1989. pp. 693-707.
87. Becker S, Soukup J, Yankaskas JR. Respiratory syncytial virus infection of human primary nasal and bronchial epithelial cell cultures and bronchoalveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 6(4): 369- 74.

88. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. 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(5): 708-15.
89. Meiss HC, Welliver RC, Chartrand SA, Fulton DR, Rodriguez WJA, Groothuis JR. Prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: Consensus opinion on the role of immunoprophylaxis with respiratory syncytial virus hyperimmune globulin. *Pediatr Infect Dis* 1996; 15(12): 1059-68.
90. Hacimustafaoglu M, Celebi S, Aynaci E, Sinirtas M, Koksall N, Küçükerođan A, Ercan I, Goral G, Ildirim I. The progression of maternal RSV antibodies in the offspring. *Arch Dis Child*. 2004; 89(1): 52-3.
91. Storch GA. Respiratory syncytial virus In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds.) *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* 1 st. Edition. Churchill Livingstone; 1997. pp.1247-54.
92. Centers for Disease Control and Prevention. National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System (NREVSS), 2006. Available at <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/nrevss/index.htm>. (Accessed on 10.03.2013)
93. Leung AK, Klinier JD, Davies HD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Nat Med Assoc* 2005; 97(12): 1708-13.
94. Blydt-Hansen T, Subbarao K, Quennec P, McDonald J. Recovery of respiratory syncytial virus from stethoscopes by conventional viral culture and polymerase chain reaction. *Ped Inf Dis J* 1999; 18(2): 164-165.
95. Arens MQ, Swierkosz EM, Schmidt RR, Armstrong T, Rivetna KA. Enhanced isolation of respiratory syncytial virus in cell culture. *J Clin Microbiol* 1991; 29(3): 463-5.
96. Minnich LL, Thomas FS, Ray CG. Rapid detection of viruses by immunofluorescence. In: Specter SC (ed). *Cumitech 24: Rapid Detection of Viruses by Immunofluorescence (PRINT)*, American Society for Microbiol. Washington DC: ASM Pres; 1988.
97. Smith TF, Wold AD, Espy MJ, Marshall WF. New developments in the diagnosis of viral diseases. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7(2): 183-201.
98. Smith MC, Creutz C, Huang YT. Detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal secretions by shell vial technique. *J Clin Microbiol* 1991; 29(3): 463-5.

99. Gleaves CA, Smith TF, Shuster EA, Pearson GR. Rapid detection of cytomegalovirus in MRC-5 cells inoculated with urine specimens by using low-speed centrifugation and monoclonal antibody to an early antigen. *J Clin Microbiol* 1984; 19(6): 917-9.
100. Thomas EC, Book LE. Comparison of two rapid methods for detection of respiratory syncytial virus (RSV) (Testpack RSV and Ortho RSV ELISA) with direct immunofluorescence and virus isolation for the diagnosis of pediatric RSV infection. *J Clin Microbiol* 1991; 29(3): 632-5.
101. Aldous WK, Gerber K, Taggart EW, Thomas J, Tidwell D, Daly JA. A comparison of fluorescent assay testing for respiratory syncytial virus. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 49(4): 265-8.
102. Johnston SLG, Siegel CS. Evaluation of direct immunofluorescence, enzyme immunoassay, centrifugation culture for the detection of respiratory syncytial virus. *J Clin Microbiol* 1990; 28(11): 2394-7.
103. Casiano-Colon AE, Hulbert BB, Mayer TK. Lack of sensitivity of rapid antigen tests for the diagnosis of respiratory syncytial virus infection in adults. *J Clin Virol* 2003; 28(2): 169-74.
104. Whiley DM, Syrmis MW, Mackay MM, Sloots TP. Detection of human respiratory syncytial virus by lightcycler reverse transcriptase PCR. *J Clin Microbiol* 2002; 40(12): 4418-22.
105. Borg I, Rohde G, Löseke S, Bittscheidt J, Schultze-Werninghaus G, Stephan V, Bufe A. Evaluation of a quantitative real-time PCR for the detection of respiratory syncytial virus in pulmonary diseases. *European Respiratory J* 2003; 21(6): 944-51.
106. Falsey AR, Formica MA, Walsh EE. Diagnosis of respiratory syncytial virus: comparison of reverse transcription PCR to viral culture and serology in adults with respiratory illness. *J Clin Microbiol* 2002; 40(3): 817-20.
107. Meurman O, Ruuskanen O, Sarkkinen H, Hanninen P, Halonen P. Immunoglobulin Class-Specific Antibody Response in Respiratory Syncytial Virus Infection Measured by Enzyme Immunoassay. *J Med Virol* 1984; 14: 67-72.
108. Welliver RC, Kaul TN, Putnam TI, Sun M, Riddlesberger K, Ogra P. The antibody response to primary and secondary infection with respiratory syncytial virus: Kinetics of class-specific responses. *J Pediatr* 1980; 96: 808-13.

109. Lowther SA, Shay DK, Holman RC, Clarke MJ, Kaufman SF, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among American Indian and Alaska Native children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(1): 11-7.
110. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(2 Suppl): 40-4.
111. Reeve CA, Whitehall JS, Buettner PG, Norton R, Reeve DM, Francis F. Predicting respiratory syncytial virus hospitalisation in Australian children. *J Paediatr Child Health* 2006; 42(5): 248-52.
112. Wildin SR., Chonmaitree T., Swischuk L.E.. Roentgenographic features of common pediatric viral respiratory tract infections. *Am. J. Dis. Child.* 1988; 142: 43-46.
113. Rohwedder A, Keminer O, Forster J, Schneider K, Schneider E, Werchau H. Detection of respiratory syncytial virus RNA in blood of neonates by polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1998; 54(4): 320-7.
114. Meissner HC, Murray SA, Kiernan MA, Snyderman DR, McIntosh K. A simultaneous outbreak of respiratory syncytial virus and parainfluenza virus type 3 in a newborn nursery. *J Pediatr* 1984; 104(5): 680-4.
115. Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM, Kimpen JL; Palivizumab Long-Term Respiratory Outcomes Study Group. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr* 2007; 151(1): 34-42.
116. Gadomski AM, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12): CD001266.
117. Langley JM, Smith MB, LeBlanc JC, Joudrey H, Ojah CR, Pianosi P. Racemic epinephrine compared to salbutamol in hospitalized young children with bronchiolitis; a randomized controlled clinical trial [ISRCTN46561076]. *BMC Pediatr* 2005; 5(1): 7.
118. Barr FE, Patel NR, Newth CJ. The pharmacologic mechanism by which inhaled epinephrine reduces airway obstruction in respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis. *J Pediatr* 2000; 136(5): 699-700.
119. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, Milne A, Johnson D, Plint A, Klassen TP, Vandermeer B. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011; 6; 342: 1714.

120. Del Vecchio MT, Doerr LE, Gaughan JP. The Use of Albuterol in Young Infants Hospitalized with Acute RSV Bronchiolitis. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2012;1: 585-90.
121. Anil AB, Anil M, Saglam AB, Cetin N, Bal A, Aksu, N. 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(1): 41-7.
122. Modl M, Eber E, Malle-Scheid D, Weinhandl E, Zach MS. Does bronchodilator responsiveness in infants with bronchiolitis depend on age? *J Pediatr* 2005; 147(5): 617-21.
123. Modl M, Eber E, Weinhandl E, Gruber W, Zach MS. Assessment of bronchodilator responsiveness in infants with bronchiolitis: A comparison of the tidal and the raised volume rapid thoracoabdominal compression technique. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Pt 1): 763-8.
124. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EE. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD004878.
125. Bülow SM, Nir M, Levin E, Friis B, Thomsen LL, Nielsen JE, Holm JC, Moller T, Bonde-Hansen ME, Nielsen HE. Prednisolone treatment of respiratory syncytial virus infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics* 1999; 104(6): e77.
126. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, Haigh D, Short A, Brown J, Dassu D, Mason SA, Phillips A, Eglin R, Graham M, Chetcuti A, Chatrath M, Hudson N, Thomas A, Chetcuti PA. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000; 82(2): 126-30.
127. Nasr SZ, Strouse PJ, Soskolne E, Maxvold NJ, Garver KA, Rubin BK, Moler FW. Efficacy of recombinant human deoxyribonuclease I in the hospital management of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest* 2001; 120(1): 203-8.
128. Tang JW, Lai FY, Wong F, Hon KL. Incidence of common respiratory viral infections related to climate factors in hospitalized children in Hong Kong. *Epidemiol Infect* 2010; 138(2): 226-35.
129. Buckingham SC, Jafri HS, Bush AJ, Carubelli CM, Sheeran P, Hardy RD, Ottolini MG, Ramilo O, DeVincenzo JP. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone in severe respiratory syncytial virus (RSV)

infection: effects on RSV quantity and clinical outcome. *J Infect Dis* 2002; 185(9): 1222-8.

130. Bentur L, Shoseyov D, Feigenbaum D, Gorichovsky Y, Bibi H. Dexamethasone inhalations in RSV bronchiolitis: a double-blind, placebo- controlled study. *Acta Paediatr* 2005; 94(7): 866-71.

131. Somers CC, Ahmad N, Mejjas A, Buckingham SC, Carubelli C, Katz K, Leos N, Gomez AM, DeVincenzo JP, Ramilo O, Jafri HS. Effect of dexamethasone on respiratory syncytial virus-induced lung inflammation in children: results of a randomized, placebo controlled clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009; 20(5):477-85.

132. Welliver TP, Garofalo RP, Hosakote Y, Hintz KH, Avendano L, Sanchez K, Velozo L, Jafri H, Chavez-Bueno S, Ogra PL, McKinney L, Reed JL, Welliver RC Sr. Severe human lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus and influenza virus is characterized by the absence of pulmonary cytotoxic lymphocyte responses. *J Infect Dis* 2007; 195(8): 1126-36.

133. Welliver RC Sr. The immune response to respiratory syncytial virus infection: friend or foe? *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34(2): 163-73.

134. DeVincenzo JP, Wilkinson T, Vaishnav A, Cehelsky J, Meyers M, Nochur S, Harrison L, Meeking P, Mann A, Moane E, Oxford J, Pareek R, Moore R, Walsh E, Studholme R, Dorsett P, Alvarez R, Lambkin-Williams R. Viral load drives disease in humans experimentally infected with respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(10): 1305- 14.

135. Prince GA, Mathews A, Curtis SJ, Porter DD. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis and pneumonia in a cotton rat model with systemically administered monoclonal antibody (palivizumab) and glucocorticosteroid. *J Infect Dis* 2000; 182(5): 1326-30.

136. Randolph AG, Wang EEL. Ribavirin for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150(9): 942-7.

137. Hemming VG, Prince GA, Horswood RL, London WJ, Murphy BR, Walsh EE, Fischer, GW, Weisman LE, Baron PA, Chanock RM. Studies of passive immunotherapy for infections of respiratory syncytial virus in the respiratory tract of a primate model. *J Infect Dis* 1985; 152(5): 1083-7.

138. Prince GA, Horswood RL, Chanock RM Quantitative aspects of passive immunity to respiratory syncytial virus infection in infant cotton rats. *J Virol* 1985; 55(3): 517-20.
139. PREVENT study group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997; 99(1): 93-9.
140. 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(3 Pt. 1): 531-7.
141. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, Jr, Connor EM, Sondheimer HM; Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003; 143(4): 532-40.
142. Mohan AK, Braun MM, Ellenberg S, Hedje J, Cote TR. Deaths among children less than two years of age receiving palivizumab: an analysis of comorbidities. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(4): 342-5.
143. Romero JR. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(Suppl 2): 46-54.
144. Morris SK, Dzolganovski B, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. *BMC Infect Dis* 2009; (9): 106.
145. Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, Winterstein AG. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in various indications. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165(6): 498-505.
146. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technol Assess* 2011; 15(5):iii-iv, 1-124.
147. Wu H, Pfarr DS, Johnson S, Brewah YA, Woods RM, Patel NK, White WI, Young JF, Kiener PA. Development of motavizumab, an ultra-potent antibody for the

prevention of respiratory syncytial virus infection in the upper and lower respiratory tract. *J Mol Biol* 2007; 368(3): 652-65.

148. Wu H, Pfarr DS, Losonsky GA, Kiener PA. Immunoprophylaxis of RSV infection: advancing from RSV-IGIV to palivizumab and motavizumab. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 317: 103-23.

149. Carbonell-Estrany X, Simoes EA, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, Connor EM, Losonsky GA; Motavizumab Study Group. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. *Pediatrics* 2010; 125(1): 35-51.

150. Levy BT, Graber MA. Respiratory syncytial virus infection in infants and young children. *J Fam Pract* 1997;45(6): 437-81.

151. Wyde PR. Respiratory syncytial virus disease and prospects for its control. *Antiviral Res* 1998; 39(2): 63-79.

152. Openshaw P, Dean G, Culley F. Links between respiratory syncytial virus bronchiolitis and childhood asthma: Clinical and research approaches. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(2 Suppl): 58-65.

153. Hernandez E, Khoshoo V, Thoppil D, Edell D, Ross G. Aspiration: A factor in rapidly deteriorating bronchiolitis in previously healthy infants? *Pediatr Pulmonol* 2002; 33(1): 30-1.

154. Wennergren G, Kristjansson S. Relationship between respiratory syncytial virus bronchitis and future obstructive airway disease. *Eur Respir J* 2001; 18(6): 1044-58.

155. Piedimonte G. The association between respiratory syncytial virus infection and reactive airway disease. *Respir Med* 2002; 96(Suppl B): 25-29.

156. Cappel R, Thirty L, Clinet G. Viral antibodies in the CSF after acute CNS infections. *Arch Neurol*, 1975; 32(9): 629-31.

157. Giles T, Gohd R. Respiratory syncytial virus and heart disease. *JAMA*, 1976; 236(10): 1128-30.

158. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Ray CG, Taussing LM, Lebowitz MD. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1991; 133(11): 1135-51.

159. Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, Gala CL, Menegus ME, Suffin SC, Cohen HJ. Respiratory syncytial virus infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med* 1986; 315(2): 77-81.

160. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Haris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med* 1982; 307(7):397-400.
161. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(2 Suppl): 40-4.
162. Bruignara C, Oski FJ, Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, ed 7, Philadelphia, 2009, WB Saunders, p 456.
163. Saijo M, Ishii T, Kokubo M, Takimoto M, Takahashi Y. Respiratory syncytialvirus infection in lower respiratory tract and asthma attack in hospitalized children in North Hokkaido, Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1998;35:233-7.
164. Korppi M, Reijonen, Poysa L, et al. Anti- inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1997;147:628-31.
165. Karakoç F, Dağlı E. Bronşiolit tanı ve tedavisi. *Çocuk Göğüs Hastalıkları* 2007;133-7.
166. Hatipoğlu S, Arıca S, Çelik Y, Öztora S, Şevketoğlu E, Erkum T. Alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla hastanemize yatırılan olgularda RSV enfeksiyonu sıklığı ve klinik özellikleri. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;11:38-44.
167. Acunaş B, Çeltiç C, Altıay S, Şam A, Karasalihoğlu S, Pala Ö. Neonatal respiratuar sinsityal virüs enfeksiyonu. *Balkan Med J* 2000;17:29-34.
168. Narlı N, Yapıcıoğlu H, Satar M, Pekmezci D, Yarkın F. Yenidoğan yoğunbakım ünitesinde solunum sinsityal virüs enfeksiyonu. *İnfeks Derg* 2001;15:161-5.
169. Tanır G, Doğru Ü, Uzunali Ö, Akar N. Viral alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan bebeklerde 'Respiratory syncytial virüs' (RSV) enfeksiyonlarının sıklığı ve klinik özellikleri. *T Klin J Pediatr* 2000;9:93-7.
170. Özden T, Gülcihan G, Yelda T, Emine T, Gülşen K. Alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla yatırılan hastalarda RSV enfeksiyonu sıklığı ve klinik özellikleri. *J Curr Pediatr* 2015;13:97-103.
171. Marcello L, Federica P, Fulvio A, Simona S, Massimo M and the "Italian Study Group on Risk Factors for RSV Hospitalization. Risk factors of hospitalization for lower respiratory tract infections in infants with 33 weeks of gestational age or more: a prospective Italian cohort study on 2210 newborns. *Early Human Development* 2013; 89: S88-90.
172. Eric A. F. S, John P. V, Michael B, Louis B, James E. Crowe Jr, Paul G, Frederick G. H, Richard L. H, Rosalind L. S, Keith S, Steffen T, Edward E. W and

Richard J. Whitley. Challenges and Opportunities in Developing Respiratory Syncytial Virus Therapeutics. *The Journal of Infectious Diseases* 2015;211(S1):S1–20

173. KK McLaurin, AM Farr, SW Wade, DR Diakun and DL Stewart. Respiratory syncytial virus hospitalization outcomes and costs of full-term and preterm infants. *Journal of Perinatology* (2016) 36, 990–996; doi:10.1038/jp.2016.113.

174. Juan Gabriel P, Hernando B, Jaime B, Jorge G, Oscar O, Carlos M. P, Juan C. R. Respiratory syncytial virus infection as a cause of hospitalization in population under 1 year in Colombia. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(6):544-548.

175. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrbach K, et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:580-8.

176. Rudraraju R, Jones BG, Sealy R, Surman SL, Hurwitz JL. Respiratory syncytial virus: current progress in vaccine development. *Viruses*. 2013;5:577-94.

177. Murguía T. Reunión de Consenso: Infecciones -Virus Sincicial Respiratorio en América Latina. *NeoReviews*. 2006;1:1-11.

178. Salomão Junior JB, Gardinassi LG, Simas PV, Bittar CO, Souza FP, Rahal P, et al. Human respiratory syncytial virus in children hospitalized for acute lower respiratory infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:219-24.

179. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 1986;140:543-6.

180. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:55-61.

181. Robert C. W, MD. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (rsv) infection. *J Pediatr* 2003;143:S112-S117.

182. Paolo M, Bosco P, FRCPC, Krista L. L, Alberto D, Ian M, Sara C, Milena M, Elisa G, Tetsuhiro H and Abby Li. Outcomes of infants receiving palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada and Italy. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:2–8.

183. Khuen F N, Kah K T, Zhi H S, Grace SS T and Wan Y G. Epidemiology, clinical characteristics, laboratory findings and severity of respiratory syncytial virus acute lower respiratory infection in Malaysian children, 2008–2013. *Journal of Paediatrics and Child Health* (2016); doi:10.1111/jpc.13375
184. David Moreno-P, Cristina C, on behalf of Five Study Group. Epidemiological and clinical data of hospitalizations associated with respiratory syncytial virus infection in children under 5 years of age in Spain: FIVE multicenter study. *Influenza and Other Respiratory Viruses* (2014); 8(2), 209–216.
185. Kristensen K, Hjuler T, Ravn H et al. Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2012; 54:810–817.
186. Ying H, Guang-Yu L, Qiong W, Xiao-Ying C, Yin-Hui Z, Chuang-Xing L, Chang-Dong L, Xue-Dong L. A 3-year prospective study of the epidemiology of acute respiratory viral infections in hospitalized children in Shenzhen, China. *Influenza and Other Respiratory Viruses* (2014); DOI:10.1111/irv.12257.
187. R. Hemalatha, G. Krishna Swetha, M. Seshacharyulu and K.V. Radhakrishna. Respiratory Syncytial Virus in Children with Acute Respiratory Infections. *Indian J Pediatr* 2010; 77 (7) : 755-758.
188. Pedro A P, Ann R S, George B M, Morven S E and Mary M T. Bronchiolitis in infants and children: Treatment, outcome and prevention. UpToDate 2016.
189. Filippo C, Maurizia D, Michela S, Maria Chiara M, Stefano B, Cristina T, Gianluigi G, Patrizia C, Egidio R and Massimo C. Two-Year Prospective Study of Single Infections and Co-Infections by Respiratory Syncytial Virus and Viruses Identified Recently in Infants With Acute Respiratory Disease. *Journal of Medical Virology*(2008); 80:716–723.
190. Humayun Iqbal K, Aamir N, Kaleem Akhter M. Use of Modified Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI) Score to Determine Short-Term Morbidity in Children with Acute Lower Respiratory Tract Infections (ALRI). *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences* (2009).
191. Howard M. C, Joseph J. Z, Richard H, Joan S. B, Kathleen M. B, Prashant M, Nathan K and The Bronchiolitis Study Group for the Pediatric Emergency Care Applied Research Network. Bronchiolitis Clinical Characteristics Associated With Hospitalization and Length of Stay. *Pediatr Emer Care* 2012;28: 99Y103.

192. Ricardo M. F, Amy C. P, Caroline B. T, Cristina S, Terry P. K, Martin O, Johanna H. van der Lee. Validity of Bronchiolitis Outcome Measures. PEDIATRICS 2015;6:135.
193. K Thorburn , S Kerr, N Taylor, H.K.F van Saene. RSV outbreak in a paediatric intensive care unit. Journal of Hospital Infection 2004;57:194-201.
194. Fleming S, Thompson M, Stevens R, et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. Lancet 2011; 377: 1011.
195. Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnostic approach to the anemic patient. In: Nathan and Oski' s Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 8th ed, Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, et al, WB Saunder, Philadelphia 2015. p. 293.
196. RSV Trends and Surveillance. CDC 2014 ;62:141-4.
197. RSV Trends and Surveillance. CDC 2013; 62:141-4.
198. RSV Trends and Surveillance. CDC 2011; 60:1203-6.
199. RSV Trends and Surveillance. CDC 2010; 59:230-3.
200. Kimpen, Jan L S, Urs B . Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: 1995 poll of members of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Pediatric Infectious Disease Journal 1997;16:479-481.

EK 1: Hasta değerlendirme formu

Adı Soyadı:	Tarih (Mevsim):
Hasta no/ Protokol:	
Telefon:	
Yaş/ Cinsiyet:	
Prematürite	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var (.....hafta)
Başvuru şikayeti:	<input type="checkbox"/> Öksürük <input type="checkbox"/> Ateş yüksekliği <input type="checkbox"/> Hırıltılı solunum <input type="checkbox"/> Solunum zorluğu <input type="checkbox"/> Morarma
Başvurudan önce semptom süresi:	
Kronik hastalık:	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Sürekli ilaç kullanımı:	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Palivizumab profilaksisi:	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Vücut ağırlığı:kgpersantil
SS / KTA / TA / Vücut sıcaklığı: / / /
SpO2 / ETCO2: /
Fizik muayene:	<input type="checkbox"/> Ral <input type="checkbox"/> Ronküs <input type="checkbox"/> Takipne <input type="checkbox"/> Retraksiyon <input type="checkbox"/> Burun kanadı solunumu <input type="checkbox"/> Siyanoz Diğer:
Laboratuvar:	Hb: BK: ANS: Lenfosit: Plt: CRP: Prokalsitonin: Na: pH: PCO2: HCO3: Laktat:
Radyoloji (varsa):	PA Akc: <input type="checkbox"/> Brokovasküler yapıda belirginleşme <input type="checkbox"/> Atektazi <input type="checkbox"/> Konsolidasyon <input type="checkbox"/> Havalanma artışı Diğer:
Acil serviste kalış süresi:	
Servise yatış / İzlem süresi:	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Yoğun bakıma yatış/ İzlem süresi:	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Mekanik ventilasyonda kalma/ Süresi:	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
İzlem sırasında verilen tedaviler:	Salbutamol <input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var (süresi:)
	Nebülize steroid <input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var (süresi:)
	Sistemik steroid <input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var (süresi:)
	Nebülize adrenalin <input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var (süresi:)
	Antibiyotik <input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var (süresi:)
	Palivizumab <input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var (süresi:)
Rekürrens :	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var Tarih:

EK 2 : Etik kurul onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU


Konu: Karar hk.- 566

11.08.2014

Sayın, Prof.Dr.Murat DUMAN

Kurulumuz tarafından 07.08.2014 tarih ve 1657-GOA protokol numaralı 2014/26-12 karar numarası ile görüşülen "**Çocuk Acil Servisinde Akut Bronşiolit Tanısı Alan Olgularda Respiratuvar Sinsityal Virüs Klinik Bulguları ve Epidemiyolojisinin Araştırılması**" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.



Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	1657 -GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuk Acil Servisinde Akut Bronşiolit Tanısı Alan Olgularda Respiratuvar Sinsiyal Virüs Klinik Bulguları ve Epidemiyolojisinin Araştırılması
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Murat DUMAN
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2014/26-12	Tarih: 07.08.2014
	Prof.Dr.Murat DUMAN'ın sorumlusu olduğu "Çocuk Acil Servisinde Akut Bronşiolit Tanısı Alan Olgularda Respiratuvar Sinsisyal Virüs Klinik Bulguları ve Epidemiyolojisinin Araştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.İşıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Şeyda Seren İNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

EK 3: MRDAI skoru



AKUT BRONŞİOLİTTE HIGH-FLOW OKSİJEN TEDAVİSİ

1. **A---Airway(Hava yolu):**Baş geri çene ileri manevrası
(infantlarda omuz altına, çocuklarda boyun altına destek koyulabilir)
2. **B----Breath(Solunum):** Solunumu güvenceye al.
Geri solumasız rezervuarlı maske ile O₂
3. **C----Circulation(Dolaşım):** Damaryolu yada intraosseöz yol aç

Monitörizasyon

MODIFIED RESPIRATORY DISTRESS ASSESSMENT INSTRUMENT

	0	1	2	3
Solunum sayısı	<40	40-60	60-70	>70
Yardımcı solunum kasları kullanımı	7	1 yardımcı kas kullanımı	2 yardımcı kas kullanımı	3 yardımcı kas kullanımı
Cilt rengi	Pembe	Ağlarken siyanoz	Oda havasında siyanoz	Oksijen desteği altında siyanoz
Oskültasyon bulguları	Normal	Hava girişinde azalma	Hava girişinde azalma + Ronküs	Sessiz akciğer

0-4 Hafif

5-8 Orta

9-12 Ağır

High-Flow Oksijen Tedavisi

Kanül → Burun deliği çapının yarısı
OD: 2.4mm yenidoğan, 2.4-3.7mm süt çocuğu
Nem → %100
Isı → 34°C veya 37°C
Akım → 1 L/kg/dk başla, kademeli olarak arttır
max.20-30 L/dk
FiO₂ → SpO₂ %92- 97 olacak şekilde