

## GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı pnömonileri, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2005 yılı raporuna göre, beş yaş altında, her yıl gerçekleşen 10.5 milyon çocuk ölümünün %19'undan pnömoniler sorumludur. Endüstrileşmiş ülkelerde pnömoni insidansı; beş yaş altı çocuklarda 4 atak/100 çocuk/yıl iken, gelişmekte olan ülkelerde 21-296 atak/100 çocuk/yıl'dır. Ülkemizde de endüstrileşmeye paralel olarak pnömoni mortalitesi ve morbiditesi azalmıştır. Sağlık Bakanlığı'nın 1998 yılı verilerine göre 0-4 yaş grubunda bebek ölümlerinin %45'inden pnömoniler sorumlu iken; 2002-2004 yıllarında aynı oran %13.4'e düşmüştür.

Çocuklarda 0-14 yaş arasında en sık ikinci ölüm nedeni pnömonilerdir. Çocukluk çağında, ayaktan tedavi edilen hastaların %23'ü, hastaneye yatırılan hastaların %29-38'i pnömoni tanısı almaktadır. Tüm toplumda gelişen pnömonilerin %37'si çocukluk yaş grubunda oluşmaktadır (1).

Bebeklik döneminde görülen pnömoni ve bronşiyolitinin en sık nedeni 'Respiratory Syncytial Virüs' (RSV)'dür. RSV genellikle erişkinlerde soğuk algınlığı şeklinde üst solunum yolları enfeksiyonuna (ÜSYE) neden olurken, enfekte olan bebek ve küçük çocukların %40'ında 2-5 gün içinde alt solunum yollarına ilerleyerek alt solunum yolları enfeksiyonuna neden olmaktadır (2,3).

RSV enfeksiyonlarının çoğu hafif seyirlidir, ancak önceden sağlıklı olan hastaların %1'i ile risk grubu çocukların %50'sinin hastaneye yatırılması gerekmektedir. Hastaneye yatırılan çocukların çoğu 6 aylıktan küçük olup, bunlarda enfeksiyon ağır seyreder. RSV enfeksiyonlarına bağlı ölüm oranı, bakteriyel enfeksiyonların eşlik etmesi ile % 18'e yükselir. RSV enfeksiyonunu takiben tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) sık görülmektedir. Ayrıca RSV, morbiditesi yüksek olan nazokomiyal enfeksiyonlardan da sorumludur (4-8).

Küçük çocuklarda bu derece önemli mortalite ve morbiditesi bulunan ve sık görülen RSV enfeksiyonlarının yayılımını azaltmada en önemli strateji; RSV

enfeksiyonunun hızlı tanı ve tedavisi ve RSV'nin epidemiyolojisi hakkında sağlık çalışanlarının eğitimidir (7).

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, ocuk ölümlerinin en başta gelen nedeni olan ASYE'nin ilk 2 yaştaki en sık nedeni olan RSV önemli bir patojendir. Bu nedenle hızlı test çalışma yöntemleri ile tanısının bir an önce konulması ve tedavisinin planlanması, ASYE nedeniyle oluşan bebek ve ocuk ölüm oranlarının azalmasına yardımcı olacaktır.

Yaptığımız çalışmanın amaçları:

1-Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine, ocuk Acil Polikliniğine başvuran ve ocuk Hastalıkları Servisine yatırılan 2 yaş altı, fizik muayene ile ASYE tanısı alan ocuklarda RSV enfeksiyonu sıklığının belirlenmesi

2-RSV ile oluşan enfeksiyonların mevsimsel olarak insidansının araştırılması

3-RSV ile enfekte bebeklerde sosyo-demografik özelliklerin ve risk faktörlerinin belirlenmesi

4-Nazofarenksten alınan örneğin iki ayrı yöntemle çalışılarak sonuçlarının karşılaştırılması

5-ASYE nedeniyle başlanan tedavinin, RSV pozitif ve negatif hastalarda, hastalığın seyrine etkisinin belirlenmesi

## GENEL BİLGİLER

‘Respiratory Syncytial Virüs’ (RSV) ilk olarak 1956 yılında, nezle şeklinde solunum hastalığı olan şempanzelerden ve bu hayvanlarla temas eden laboratuvar personelinden Morris ve arkadaşları tarafından izole edilmiştir. Bu nedenle ‘Şempanze Coryza Etkeni’ olarak adlandırılmıştır. Sonraki yıl Chanock; benzer virüsü pnömoni ve kruplu iki bebekten izole etmiştir. Sonraki çalışmalar bu virüsün bebek ve küçük çocukların alt solunum yolu enfeksiyonlarının majör sebebi olduğunu ortaya koymuştur. Bu virüs ile enfekte hücre kültürlerinde, geniş sınıtyumların meydana geldiğinin görülmesi üzerine bu virüse ‘Respiratory Syncytial Virüs’ (RSV) adı verilmiştir. Daha sonra da fare pnömoni virüsü ile birlikte Pneumovirüs genusuna dahil edilmiştir (9).

### 2.1. Sınıflandırma

RSV, Mononegavirales takımında yer alan segmentsiz, negatif iplikli bir RNA virüsüdür. 120-300 nm çapında, pleomorfik yapıdadır. Negatif polariteli, tek sarmal RNA içeren genomu vardır. Genom 10 viral protein kodlamaktadır. Bu proteinlerden N, P ve L nükleokapsid ile, F, G, M, M2 zarf ile, SH virionla ilgilidir. NS1 (1C), NS2 (1B) yapısal olmayan proteinlerdir (10).

Morfolojik olarak diğer paramiksovirüslere benzer. Ancak zarf yüzeyinde çıkıntıları olmasına rağmen hemolitik aktivite, hemaglutinin ve nöraminidazları yoktur (9-10).

Zarf; konak plazma membranından kaynaklanan lipitten oluşan iki tabakadan meydana gelir. Virüs tarafından kodlanan transmembran yüzey glikoproteinleri içerir. Viral glikoproteinler, bağlanmayı ve penetrasyonu sağlarlar. RSV, orta boyda ve membrana bağlı olup hücrelerin stoplazmalarından gelişip, plazma membranından tomurcuklanma ile olgunlaşır (11).

RSV'nin A ve B olmak üzere iki büyük sub grubu vardır. Her iki grup suşları aynı anda bulunabilir fakat, her birinin oranı yıldan yıla değişir. RSV ( A2 suşu ) 15222 nükleotidden oluşan tek iplikli ve negatif polariteli bir RNA virüsüdür ve RNA'sı on adet ana subgenomik mRNA'ya transkripsiyona uğrar. RSV

proteinlerinden aktiviteleri direkt olarak tayin edilenler sadece G ve F proteinleridir.

RSV, sıcaklık ve pH değişikliklerine çok hassastır. Enfektivitesi 55 °C'de 5 dakikada %10'a düşerken, 37°C'de bir saat stabil kalır ancak 24 saat sonra enfektivitesi %10'a iner. Enfektivitesi 25°C'de 48 saat sonra %10'a düşerken, +4°C'de 7 gün sonra %1'e düşer (12).

Yavaş dondurulma ve çözülmeye de duyarlı olan virüs, -30°C'de yavaşça dondurulup çözülmeye bırakılırsa, enfektivitesinin %90'ını kaybeder. Virüs protein, serum veya hipertonic şükrozda hızla dondurulur ve -70°C'de muhafaza edilirse bozulmadan saklanabilir. Asit pH virüsü olumsuz etkiler. Optimal pH 7.5'tur. Virüs; eter, kloroform ve çeşitli deterjanlarla (%0.1'lik sodyum deoksikolat, sodyum dodesil sülfat ve triton X-100) çabuk inaktive olur (9-10).

RSV'ün saklanması, alkol-kuru buz karışımı veya gliserin ya da şükroz eklenerek hızlı dondurma yöntemleri kullanılabilir. RSV'ün canlılığı kısmen ortamın nemine de bağlıdır. Hastanın solunum yolu salgılarında bulunan RSV, oda sıcaklığında gözeneksiz yüzeylerde (masa, stetoskop v.s) 3-30 saat canlılığını sürdürebilirken, gözenekli yüzeylerde (giysi veya kağıt gibi) canlı kalma süresi 1 saatten azdır. Ellerde de RSV'ün enfektivitesi kişiden kişiye değişmekle beraber genellikle 1 saatten azdır (13).

## **2.2. Tanı**

RSV'e bağlı ASYE olan çocuklarda tanı, klinik ve epidemiyolojik bulgular temel alınarak konulur. Ancak kesin tanı, hastaların solunum yollarından alınan örneklerden hücre kültürü ve shell-vial testleri ile virüsün izolasyonu ya da Direkt Floresan Antikor Test (DFA) ve Enzym-linked Immunosorbent Assay (ELISA) gibi hızlı tanı testleri kullanılarak virüsün antijen yapısının gösterilmesi ile konulmaktadır (14). Ayrıca RSV genomunun saptandığı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile de virüsün direkt tanısı mümkündür (14-15). Bunlarla beraber RSV antijenlerine karşı oluşan antikor yanıtı; nötralizasyon testi (Nt), ELISA ve Indirekt Floresan Antikor Testi (IFA) gibi serolojik testlerle gösterilir (14).

RSV sadece solunum yolu kaynaklı doku ve salgılarda bulunduğu için tanı amaçlı materyal; burun, boğaz ya da nazofaringeal sürüntü örneklerinden veya yüksek oranda virüs içeren burun yıkama suyundan alınmalıdır. Burun yıkama suyunda IgA da aranabilir. Serolojik tanı için hastalığın başında ve bundan 2 hafta sonra olmak üzere iki kez kan alınır (16-17).

### **2.2.1. Hücre Kültürü**

Hücre kültüründe izolasyon, viral enfeksiyonların tanısında "altın standart" olarak tanımlanan en duyarlı ve en özgül yöntemdir. Santrifüj kültür yöntemi ile özellikle yavaş üreyen virüslerin tanısında klinisyenlere zamanında sonuç verme olanağı sağlanmıştır (18).

Hücre kültürü için kullanılacak örneğin uygun bölgeden ve zamanında alınması gerekir. Çoğu solunum sistemi enfeksiyonu etkeni virüsler kısa sürede atılır. Buna bağlı olarak örnek, hastalığın erken döneminde özellikle ilk 3 gün içinde alınmalıdır. En uygun örnek, nazofarenksten sonda kullanılarak aspirasyonla alınmış örnektir. Eğer başka nedenlerle alınmışsa bronkoalveolar lavaj sıvısı da kullanılabilir. Örnek, özel transport besiyerinde ve buz üzerinde mümkün olduğunca çabuk laboratuvara gönderilmelidir. Özellikle RSV izolasyonu için örneğin hiç bekletilmeden hücre kültürüne ekilmesi gerekmektedir. Hemen ekilemiyorsa 24 saat 2-8 °C'de bekletilebilir. Daha uzun süre bekletmeler için -70°C' de dondurulması, tekrarlayan dondurup çözme işlemlerinden kaçınılması gerekmektedir (18-21).

RSV'de karakteristik sitopatik etki genelde 3-7 gün içerisinde oluşur. RSV için karakteristik olan sitopatik etki; füzyona uğramış çok nükleuslu dev hücreler ile geniş sinsisyumlar ve stoplazma içinde eozinofilik granüllerin varlığıdır (22).

Farklı RSV suşları, hücre kültüründe farklı hızlarda ürer ve sitopatik etki oluşturur. Genellikle B alt grubundan virüsler daha zor ürer ve karakteristik sinsisyumu oluşturmayabilir. RSV'nün karakteristik sitopatik etkisini görebilmek için kullanılan hücreler genç olmalı ve örnek ekilirken hücreler çok sıkışık olmamalıdır. Hücrelerin üst üste binmiş oluşu karakteristik sitopatik etki oluşumunu engelleyebilir (23).

### 2.2.2. Santrifüj ile kültür (Shell-Vial)

Santrifüj ile kültür (Shell-Vial) yöntemi; içinde RSV'ün de yer aldığı bazı virüslerin tanısında kullanılan bir çeşit hızlı hücre kültürü yöntemidir (24).

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 isothiosyonata bağlı özgül anti-serum ile boyanıp boyanmadığına göre floresan mikroskopla bakılarak tanısı konulabilir. RSV'ün tanısında shell-vial kullanımı kültürün duyarlılığını az da olsa artırır ve virüs izolasyonunun hızlanmasını sağlar (25).

Hızlı tanı; hastane enfeksiyonlarının önlenmesi, spesifik antiviral tedavi kullanımına rehberlik etmesi, gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi için gereklidir. Ayrıca son yıllarda hızlanan aşı çalışmaları için de epidemiyolojik bilgi toplanmasını sağlamaktadır (26,27).

Virüs enfeksiyonlarının tanısında viral antijen tayininin pek çok avantajı vardır. Bunlar:

- 1- En önemli avantajı hızlı oluşudur. Sonuç 30 dakika ile 3 saat içinde çıkar.
- 2- Antijen tayini için virüsün izolasyonu gerekli değildir. Böylece uzun inkübasyona gereksinim kalmamış olur.
- 3- Uygulayan teknisyen için ek bir deneyim gerekli değildir.
- 4- Çoğu klinik laboratuvarında mevcut cihaz yöntemin uygulanması için yeterlidir. Özel donanıma ihtiyaç yoktur.
- 5- Yöntem virüsün çoğaltılmasına dayanmadığı için örneğin transportu ve işlemi virüs izolasyonu kadar kritik değildir.
- 6- Virüs inaktif olduğu halde viral antijenler tayin edilebilirler.
- 7- Ayrıca standart hücre kültürlerinde üremeyen virüslerin de antijenleri, viral antijen tayini yöntemleriyle saptanabilir (28,29).

Virüs antijen testi, enfeksiyonun başlangıcını takiben birkaç gün veya hafta içerisinde yapılabilir. Enfeksiyonun geç evresinde virüs özgül antikor ile bağlanacağından nonenfeksiyöz hale gelir ve kültürde izole edilemez. Antijen

tain testleri inaktif virüsü de tain eder. Bu nedenle antijen testi, viral kültüre oranla daha uzun süre pozitif sonuç sağlar (28,30).

Viral antijen testlerinin ana dezavantajı, bu yöntemlerin virüs izolasyonu kadar duyarlı olmayışıdır. Çeşitli viral antijenlerin tayininde kullanılan yöntemlerin duyarlılığı üniform değildir. Yapılan testin metoduna ve tain edilmeye çalışılan virüse bağlıdır. Hemen hiçbiri hücre kültüründe virüs izolasyonu ile karşılaştırıldığında %100 duyarlı değildir. Ancak monoklonal antikorların kullanıma girmesiyle, çoğu viral antijen tain eden yöntem özgül sonuçlar vermektedir (29,32).

Viral antijen tain yöntemlerinin dezavantajlarından birisi de, sadece aranılan virüs ya da virüsleri saptayabilmesidir. Yani hekimin şüphelendiği virüsü bildirmesine gereksinim vardır. Oysa uygun hücre kültürlerinde, çeşitli virüsler üretilebilir. Viral antijen tayini ile eğer klinisyen doğru virüsten şüphelenmemiş ise, viral enfeksiyonların tanısı atlanabilir. Viral antijen tayini ile etken virüs saptanamaz ise viral etiyolojiyi konfirme etmek için viral kültür, birlikte ya da antijen testini takiben uygulanabilir. Bazı durumlarda virüsün tiplendirilmesi veya antiviral duyarlılık testi gerekebilir. Bu gibi durumlarda virüsün kendisini elde etmek için virüs izolasyonu gereklidir ve antijen tayininin kullanılması uygun olmaz (29,32).

Viral antijen tayini için kullanılan bu testler; indirekt-direkt floresan antikor, enzim immün assay ve immünokromatografik yöntemleridir.

### **2.2.3. İndirekt Floresan Antikor (IFA) ve Direkt Floresan Antikor (DFA)**

IFA ve DFA testleri, respiratuar sekresyon örneklerinin bir lama yayılıp tespit edildikten sonra indirekt veya direkt floresan antikor boyaıyla boyanıp floresan mikroskopla değerlendirilmesine dayanır. RSV ile enfekte epitel hücrelerinin stoplazmalarında büyük, inklüzyon benzeri cisimciklerin görülmesi pozitif sonuç olarak değerlendirilir. Pozitif sonuç için canlı virüs gerekli olmadığından duyarlılığı kültürden yüksektir. Özgünlüğü de yüksektir ancak, kullanılan anti-serum veya monoklonal antikorun kalitesine ve sonuçları değerlendiren kişinin floresan mikroskopi deneyimine bağlıdır (31-35).

#### **2.2.4. Enzim immün assay (EIA)**

Son yıllarda EIA yöntemleri RSV antijeninin saptanmasında immün floresan antikor boyama tekniklerinin yerini almaktadır. Kantitatif solid faz ya da kalitatif membran EIA kitleri kullanılır. 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 test olarak geliştirilen daha basit ve spektrofotometri gerektirmeyen bir yöntemdir. Respiratuar sekresyon örneği bir membrandan geçirildikten sonra üzerine anti-RSV antikoruna eklenir. Örnekte RSV antijeni var ise renk değişikliği olur ve sonuç pozitif olarak değerlendirilir.

EIA yöntemleri ile çok sayıda örnek aynı zamanda değerlendirilebilir yani otomasyona uygundur. Solid faz EIA'lerde sonuçlar objektif spektrofotometre ile okunur, DFA gibi hem canlı hem de cansız virüsün antijenini saptayabilir, deneyimli personel ve floresan mikroskop gerektirmez (32-35).

#### **2.2.5. İmmünokromatografi**

İmmünokromatografik yöntem, nazofaringeal aspirasyon ve sürüntü örneklerinde RSV füzyon proteininin kalitatif olarak saptanmasında kullanılır. RSV test şeridi, koloidal altın partiküllerine konjuge olmuş RSV'e özgü monoklonal antikor içerir. Ayrıca şeridin test bölgesinde de hareketsizleştirilmiş poliklonal antikorlar bulunur. Eğer nazofaringeal örneklerde RSV antijeni mevcut ise bu antijen koloidal altın partikülleri ve konjuge monoklonal antikorlar ile antijen-antikor kompleksi oluşturur. Bu antijen-antikor kompleksi test şeridi üzerinde hareketsizleştirilmiş antikorlara doğru hareket eder. Bu bölgede oluşan pembe-mor çizgilenme testin pozitif olduğunu gösterir. Geriye kalan konjugat da test şeridi üzerinde kontrol bölgesi adı verilen ikinci bir antikor bölgesine doğru aynı şekilde pembe-mor çizgilenme oluşturacak şekilde hareket eder. Bu ikinci çizgilenmenin olması testin uygun şekilde çalıştığının göstergesidir (36).



Bu yöntemin diğer RSV antijen tanı yöntemlerinden avantajlı yönleri mevcuttur. DFA yönteminde deneyimli teknisyene ihtiyaç duyulması, floresan mikroskobu gereksinimi ve yeterli miktarda nazofarengeal epitel hücrelerini içeren örneğin toplanması dezavantajları oluşturmaktadır. ELISA yöntemi ise, yorumunun objektif olması, DFA'dan daha hızlı, daha basit ve daha çok sayıda örneğin birlikte incelenmesine olanak sağlaması yönünden tercih edilebilir. Bu yöntemde özellikle eküvyon ile alınan örneklerde duyarlılığın az olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (37).

İmmünokromatografik yöntemde ise, testi uygulayan kişinin bu konuda uzman olması gerekmez, deneyimli olmaya, özel laboratuvar koşullarına ve ekipmana ihtiyaç yoktur. Kolay ulaşılabilir, uygulanabilir ve ekonomik oluşu avantajları arasındadır. 15 dakika gibi kısa bir sürede, pratik şekilde test uygulanabilmektedir. Diğer virüslerin antijenleri ile çarpaz reaksiyon gözlenmemiştir. Bu testin duyarlılığı %85-95, özgüllüğü %95-99 arasında değişmektedir (36,38,39).

RSV tanısında kültür ve hızlı antijen testlerinden birinin birlikte kullanılması önerilmektedir. Böylece canlı olmayan virüslerin saptanabilmesiyle yanlış negatif sonuçlar azalır ve kültür sayesinde diğer respiratuvar virüsler de saptanabilir. Ancak güvenilir DFA olanakları olan laboratuvarlarda bu testle pozitif sonuç alındığında kültüre gerek kalmayabilir ve sadece RSV antijeni (-) olan klinik örneklerin kültürünün yapılmasıyla iki yöntemin üstün olan yönleri birleştirilmiş olur. Hücre kültürü olanakları ve DFA deneyimi olmayan küçük laboratuvarlarda hızlı tanı amacıyla EIA yönteminin güvenilir olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (31-33,40,41).

Son yıllarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve revers transkripsiyon (RT) ile viral nükleik asit dizinlerinin amplifikasyonuna dayanan yöntemlerin RSV tanısında değeri araştırılmaktadır. RSV genomunun, F glikoproteininin F1 subünitesini kodlayan bölgesine özgü oligonükleotid primerleri kullanılarak geliştirilmiş tekniğin duyarlılığının ve özgünlüğünün yüksek olduğunu bildiren çalışmaların yanında, duyarlılığının yüksek olduğunu fakat özgünlüğünün düşük olduğunu bildiren farklı çalışmalar da vardır (35,42).

### 2.2.6. Serolojik Yöntem

Akut ve konvelesan dönemde alınan çift serum örneğinde antikor artışına dayanan serolojik tanı zaman alıcı olduğu için kullanışlı değildir. Ayrıca küçük bebeklerde serolojik yanıt zayıf olabilir ve bazı yöntemlerle tayin edilemeyebilir. Ancak serolojik reaksiyonlar tanıda tercih edilen yöntem değildir. Altı ayın altındaki çocukları kapsayan bir çalışmada serolojik yöntemlerin RSV ile enfekte bebeklerin sadece %41'ini saptadığı bildirilmiştir (28,43,44).

Bebeklerde ve çocuklarda spesifik Immünglobulin M (IgM) cinsi antikor tayini umut verici olmamıştır (45). Ancak hastalık belirtilerinin başlamasından 10-14 gün sonra serum özgül IgM'ini "kaptür EIA" ile göstermek mümkün olabilmektedir. Bu nedenle bu yöntem antijenle tanı koyma şansını yitirmiş olduğumuz olguların tanısında işe yarayabilir (46).

Enfeksiyonların serolojik tanısı, klasik olarak spesifik Immünglobulin G (IgG) ve IgM cinsi antikorların tayinine dayanır. Yeni antijenle karşılaşma geçici IgM cinsi antikorların oluşmasına yol açar. Buna bağlı olarak spesifik IgM cinsi antikorların varlığı primer enfeksiyon olarak değerlendirilir. IgM'nin olmadığı IgG pozitifliği ise geçirilmiş enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilir. IgM pozitifliği sadece primer enfeksiyonda görülmez. Persistan enfeksiyonda, reaktivasyonda ve akut Ebstein Barr Virüs (EBV) enfeksiyonlarında olduğu gibi poliklonal B hücre stimülasyonunun olduğu durumlarda yalancı IgM pozitifliği olabilir. Modern laboratuvarlar, romatoid faktörün varlığına bağlı oluşabilecek yalancı pozitiflik problemini, ya IgM tayini öncesi IgG cinsi antikorları presipite ederek ya da kaptür testleri seçerek çözmüşlerdir. Örneğin alındığı dönemde spesifik IgM düzeyinin düşük oluşu ya da geç ortaya çıkışı IgM cinsi antikorların saptanamamasına ve primer enfeksiyonun atlanmasına yol açabilir. Bu problem antijen-antikor kompleksinin stabilitesinin göstergesi olan "avidite" tayini ile çözülebilir. Düşük aviditeli IgG primer enfeksiyonu, yüksek aviditeli IgG ise geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. RSV enfeksiyonlu hastalarda da spesifik IgG antikor aviditesi tayin edilmiştir. Düşük aviditeli antikorları antijeninden ayırmak için ürenin kullanıldığı EIA ile RSV antikor aviditesi ve titresi

incelenmiştir. Maternal orijinli antikor taşıyan çocuklarda aviditenin yüksek olduğu, akut enfeksiyon geçirmekte olan bebeklerde ise aviditenin düşük olduğu saptanmıştır (47,48).

### **2.3. Epidemiyoloji**

RSV, tüm dünyada yılda yaklaşık 3-5 milyon kişide hastalık yapar. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yaklaşık olarak yıllık 51000-82000 hospitalizasyona ve yine yaklaşık olarak 300-600 milyon dolar maliyete neden olmaktadır (49-51).

RSV dünyanın her yerinde bulunabilen, her yıl kış ve ilkbahar başında salgınlar yapan bir virüstür. Salgınlar genellikle sonbahar sonu-ilkbahar başı arasında 4 ay sürer. Bu dönem RSV mevsimi diye adlandırılır. İnfluenza salgınları ile kıyaslandığında, daha tedrici olarak başlar ve azalır (20,52,53).

RSV ile primer enfeksiyon, genellikle 2 yaş altındaki çocuklarda ortaya çıkar. Bebeklerin 2/3'ü yaşamın ilk yılında enfekte olur, %95'i 2 yaşına kadar seropozitif hale gelir ve erişkinlerin %100'ünde seropozitiflik saptanır (2,54).

Prematüre bebekler, bronkopulmoner displazililer, konjenital veya kazanılmış immün yetmezliği olanlar, hematolojik maligniteli olan çocuklar, kemik iliği ve organ transplantasyonu yapılanlar, kistik fibrozisli çocuklar, evde oksijen tedavisi alan hastalar ve nörolojik ve metabolik problemi olan çocuklar RSV enfeksiyonu için yüksek risk taşırlar. Konjenital immün yetmezliği olanlarda, RSV enfeksiyonu uzun ve ağır seyreder ve bu, mortalite nedeni olabilir. Konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde de mortalite yaklaşık %37 civarı olup, pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği durumda bu oran yaklaşık iki katına çıkmaktadır (3,55-58).

RSV için yüksek risk oluşturan diğer durumlar arasında; erkek cinsiyet, doğum sonu 6 haftalıktan küçük olma, gestasyonel yaşın 36 haftadan küçük olması (prematürel), anne sütü alamama, anneden geçen antikorların düşük düzeyde olması, kış ayları (özellikle toplu yaşamaya bağlı), günlük bakım yetersizliği, düşük sosyoekonomik durum, beslenme yetersizliği, kalabalık yaşam

koşulları, sigara dumanına maruziyet (pasif içicilik) ve bakıcı tarafından yetiştirilme sayılabilir (3,56).

Enfeksiyonun ciddiyeti yaş gruplarına göre değişir. 6 aya kadar olan bebeklerde RSV'e bağlı bronşiyolit ve pnömoni gibi tablolar çok ciddi olabilmekte ve tedavi edilmeyen olgularda yüksek mortalite ile birlikte seyretmektedir. Erkek çocukların kızlara göre RSV hastalığının ağır formuna daha sık yakalandıkları bildirilmiştir. Büyük çocuk ve yetişkinlerde RSV enfeksiyonu daha nadir görülür ve genellikle 'soğuk algınlığı' semptomları ile karakterizedir. RSV enfeksiyonu, çocukluk çağının erken hastalığı olduğundan, büyük çocuk ve yetişkinlerdeki formu reenfeksiyon şeklindedir. Bebekler de ilk yılda değişik semptomlarla reenfeksiyon tablosunda gelebilir. Reenfeksiyon, konağın tam oluşmayan antikör yanıtından kaynaklanmaktadır (59,60).

RSV'nin bilinen tek rezervuarı insanlardır. Bulaş sıkı temas koşulları altında ortaya çıkar. Kontamine sekresyonlar yoluyla direk yayılımın, hava ile taşınan damlacıklar yoluyla bulaşmadan daha önemli olduğu gösterilmiştir. Labil bir virüs olmasına rağmen ellerde 30 dakika ve bazı çevresel yüzeyler üzerinde birkaç saat yaşayabilir. Göz veya burun mukozasına inokülasyon, ağız mukozasına inokülasyondan daha etkilidir (26).

Viral yayılım süresi 3-8 gündür, ancak küçük bebekler ve immün sistemi baskılanmış kişilerde 3-4 haftaya kadar uzayabilir. İnkübasyon süresi 2-8 gün arasında değişir, en sık olarak 4-6 gündür (26-53).

#### **2.4. Patogenez**

RSV için inkübasyon dönemi genellikle 3-6 gün kadardır. Virüsün bulaşması burun ve gözden olur. Ağızdan bulaşma nadiren görülür. Hastalığın başlangıcında virüs nazofarenkste replike olur (13,61).

RSV'ün etken olduğu ASYE'lu bebekler hastanede yattıkları süre boyunca izlenmişlerdir ve bebeklerin virüsü yaymaya bazen 3 hafta kadar devam ettikleri görülmüştür. Hastalığın ağırlığı ile virüs atılımı arasında korelasyon vardır (13,61).

ASYE belirtileri, burun akıntısını takiben 1-3 gün içinde başlar. Bu dönemde virüs bronş ve bronşiyollere yayılır. Bağışıklığı yetersiz olan bebek ve erişkinlerde fatal RSV enfeksiyonları tanımlanmıştır. Bu olgularda virüsün solunum yolunun dışına da yayıldığı ve böbrek, karaciğer ve miyokard gibi diğer organların tutulduğu gözlenmiştir (23,62).

Sağlam hücresel bağışıklık RSV enfeksiyonunun sonlandırılmasında ana rolü oynamaktadır. Ciddi bağışıklık yetersizliği olan hastalar virüsle yaygın enfekte olurlar. Konjenital bir hastalığı, AIDS ya da immünsüpressif ilaçlarla tedavi sonucunda bağışıklık yetersizliği olanlarda bu gözlenir. Bebeklerde ciddi RSV enfeksiyonuna bağlı patoloji, diğer solunum yolu virüslerinden kaynaklanan bronşiyolit ve pnömoniye benzer. Bu tür enfeksiyon sırasında nekroz, bronşiyoler epitelin proliferasyonu ve silyalı epitel hücrelerinin harabiyeti vardır. Lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan peribronşiyoler infiltrat ve mukozal epitel hücrelerinin arasında lenfosit migrasyonu vardır. Submukozal doku ödemlidir. Mukus sekresyonu çok boldur. Bu ufak bronşiyollerin tıkanmasına ve distal hava yollarının kollapsına ya da amfizemine yol açar. Pnömoni olgularında alveoller arası duvar mononükleer hücre infiltrasyonuna bağlı olarak kalınlaşır ve alveoller sıvı ile dolar (23,63).

Patolojik değişiklikler hem viral sitopatik etkiye, hem de konağın immün yanıtına bağlıdır. Konağın RSV'ün respiratuar sistemde replikasyonunu sınırlama ve elimine etme kapasitesi, hastalığın şiddetini düzenler. RSV enfeksiyonuna karşı hücresel ve humoral immün yanıtlar enfeksiyondan iyileşmede önemli olmasına rağmen, patogeneze ve geç sekelde de rol oynayabilir (2,64,65).

## **2.5. RSV'İN NEDEN OLDUĞU ENFEKSİYONLAR**

RSV'nin yaptığı hastalıklar 5 gruba ayrılabilir:

- 1-Hafif Üst solunum yolu enfeksiyonları
- 2-Krup
- 3-Bronşit
- 4-Bronşiyolit
- 5-Pnömoni (59,66)

RSV küçük bebek ve infantlarda genellikle ASYE'na neden olmaktadır. Özellikle düşük sosyoekonomik seviyeli, kalabalık yaşam koşulları olan ailelerin çocuklarında ve sigara dumanına maruz kalan, anne sütü alamayan bir yaş altı bebeklerde daha sık görülür. RSV bu grup hastalarda en sık etken olup, geç sonbahar ve kış aylarında epidemilere yol açar (67).

RSV, bronşiyolit ve bronkopnömoni etkeni olmasının yanında farenjit, konjunktivit, laringotrakeit (krup), akut otitis media (AOM) nedeni de olabilir. Krup, RSV enfeksiyonlarında çok sık görülmeyen bir klinik tablo olup tüm krup vakalarının %4'ünden azında neden RSV'dir. Primer RSV enfeksiyonları veya RSV reenfeksiyonları sırasında AOM da görülebilir.

RSV nadiren santral sinir sistemi hastalığı ile ilişkili olabilir. Ancak bu hastalıklardaki rolü açık değildir. RSV menenjit, myelit, ataksi gibi hastalıklar da gösterilmiştir. Bu durum koinsidans gibi düşünülmesine rağmen menenjit ve myelitli bazı çocukların beyin omurilik sıvısında RSV-spesifik antikor saptanmıştır. RSV nadiren myokardit ve tam kalp bloğu gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Nadiren de gövde ve/veya yüzde ekzantem ve küçük peteşiler bildirilmiştir (68).

### **2.5.1. AKUT BRONŞİOLİT**

A.bronşiyolit iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu bir hastalıktır. Hışıltı, öksürük, hızlı solunum, göğüste retraksiyonlar ve ekspiryumda uzama ile karakterizedir. Bronşiolerde inflamasyonla seyreder. En sık etkenler RSV, daha az sıklıkla Parainfluenza, Influenza, Adenovirüs, ve Human metapneumovirüs'dür. Ayrıca Mycoplazma, Chlamydia, Üreaplazma ve Pneumocystis türleri de nadiren bronşiyolite neden olur (67).

Bronşial epitel virüsler tarafından invaze olduktan sonra enflamasyon ve epitel nekrozu olur. Dejenere olan silyalı epitelin fonksiyonu bozulur ve sekresyonları üst solunum yollarına taşıyamaz. Bu nedenle sekresyonlar lümen içinde birikir. Submukoza ve adventisya oldukça ödemlidir, aşırı mukus

sekresyonu vardır. Solunum yollarındaki ödem, nekrotik döküntüler, silyaların kaybı ve artmış mukus yapımının hepsi bronşiol lümeninde tıkanmaya neden olur. Kısmi solunum yolu obstrüksiyonu, küçük akciğer ünitelerinde 'check-valve' mekanizması ile havalanma fazlalığına neden olurken, tam tıkanmalar atelektazi ile sonuçlanır (67).

İlk bulgular burun akıntısı, öksürük ve hafif ateş gibi ÜSYE şeklinde başlar. Bir iki gün içinde bu yakınmaları, hışıltılı solunum, öksürük, takipne ve retraksiyonlar izler. Huzursuzluk, beslenme güçlüğü ve kusma gözlenebilir. Vücut ısısı normal olabileceği gibi yüksek ateş de olabilir. Bazı hastalarda farenjit, otit ve konjunktivit de olabilir. Dinlemekle akciğerlerde sibilan ronküs ve raller duyulabilir. Ağır vakalarda siyanoz ve apne görülebilir. Aşırı havalanmaya bağlı karaciğer kot kavsinin geçebilir (67).

Laboratuvar tetkiklerinde; lökositler normal ya da hafif yüksek olup, periferik yaymada lenfosit hakimiyeti dikkati çeker. Radyolojik olarak her iki akciğerde havalanma fazlalığı bulguları, peribronşiyal infiltrasyonlar ve atelektaziler görülebilir. Havalanma fazlalığı bulguları şunlardır:

Yedi kostadan fazla havalanma, kostaların paralel hale gelmesi, diyaframda düzleşme, mediasten ve kalp alanında küçülme, yan grafide retrosternal hava mesafesinde artış. Yama tarzında dansite artışı (konsolidasyon) sekonder bakteriyel enfeksiyona bağlı olarak gelişebilir.

Tanı, öykü ve fizik muayene bulgularıyla konur. Ağır vakalar dışında radyolojik tetkikler ve etkenin gösterilmesi için ileri tetkikler yapılmasına gerek yoktur (67).

Hastalık genellikle hafif veya orta şiddette geçirilir. Semptomlar iki üç günde artar, yedi on gün içinde azalır. Öksürük silyaların rejenerasyonuna kadar haftalarca devam edebilir. Altı haftadan küçük bebeklerde, altta yatan kardiopulmoner hastalığı olanlarda, prematür bebeklerde, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda daha ağır seyreder ve hayatı tehdit edici olabilir.

Bronşiyolit tanısı alan hastaların hastalığının şiddeti, bronşiyolit klinik skorlama sistemi ile değerlendirilebilir (67,69) (Tablo I).

Tablo I: Akut bronşiyolitte sınıflandırma\*

	Hafif	Orta	Ağır
<b>Apne</b>	Yok	Yok	Var
<b>Solunum Sayısı/dakika</b>	<50	50-70	>70
<b>Nabız/dakika</b>	<140	140-160	>160
<b>Retraksiyonlar</b>	Hafif	Orta	Ağır
<b>SaO<sub>2</sub></b>	>%93	%86-92	<%85
<b>Siyanoz</b>	Yok	-	Var
<b>SaO<sub>2</sub>&gt;%93 için gerekli FiO<sub>2</sub></b>	-	0.21-0.4	>0.4

FiO<sub>2</sub>: İnspire edilen havadaki oksijen yüzdesi

\*Hasta saptanan en ağır kriterin uyduğu ağırlık derecesinde kabul edilmelidir. (Solunum Sayısı 48/dk olan bir bebeğin apnesi de oluyorsa ağır bronşiyolit, oksijen saturasyonu %90 ise orta dereceli bronşiyolit olarak değerlendirilmelidir.

Klinik olarak hafif bronşiyolit olan vakalarda destek tedavisi uygulanır. Solunum sayısı 60/dk'nın üzerinde olan, persistan kusmaları olan, beslenme esnasında oksijen tedavisine rağmen hipoksiye giren bebeklerde aspirasyon riski olabilir. Bu nedenle bu hastalar yatırılıp bulguları düzelene kadar hidrasyonu sağlanmalıdır. Bu bebekler kalp yetmezliği, dehidratasyon ve Uygunsuz Antidiüretik Hormon (ADH) Sendromu açısından yakından takip edilmelidir. Beslenmesi iyi olan hastanın oksijen saturasyonunun oda havasında %93'ün üzerinde seyretmesi taburcu olması için yeterlidir.

Akut bronşiyolitte semptomlar astıma benzediği için, tedavide ilk kullanılan ajanlar bronkodilatörler olmuştur. İn hale salbutamolün, hafif ve orta ağırlıktaki bronşiyolitlerde klinik skoru düzeltmede kısa süreli, orta derecede etkili olduğu; fakat oksijen saturasyonunu düzeltme, hastaneye yatışı engelleme ve hastaneden çıkmayı kolaylaştırmada iyileştirici etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Çünkü; mukozal ödem, sekresyonların artışı, intraluminal enflamatuvar hücreler ve bronkospazm gibi faktörlerin tümünün akut bronşiyolitte bronş obstrüksiyonuna neden olduğu bilinmektedir. İn hale salbutamol tedavisinin bazen hipoksiyi ve solunum sıkıntısını da arttırabileceği bilindiğinden, hışıltısı olan hastalarda tek



doz denenebilir. Fayda görülüyorsa tekrarlanmamalıdır. İpratropiyum bromidin de akut bronşiyolitte iyileştirici etkisinin olmadığı bilinmektedir (67).

Rasemik adrenalin alfa adrenerjik etkisiyle bronşiyol duvarında vazokonstriksiyon yaparak ödem ve mukus oluşumunu azaltır. Beta 2 agonist etkisiyle de bronkodilatör etki sağlar. Bu çift etkiden dolayı bronşiyolit tedavisinde inhale olarak denenmeye başlanmıştır. İlk çalışmalarda etkisi olumlu bulunurken, daha sonraki çalışmalarda inhale rasemik adrenalinin sadece kısa süreli iyileştirici etkisinin olduğu, acil poliklinikten daha çabuk taburculuğa katkı sağladığı, ancak daha sonraki klinik skor, oksijenizasyon, hastaneye yatış gereksinimi, hastanede yatış süresi, relaps oranı üzerine plasebo, ya da albuterol tedavisinden daha etkili olmadığı gösterilmiştir. Rutin kullanımda önerilmemiştir. Ancak acil servise başvuran orta-ağır bronşiyolit vakalarında, kısa süreli etkisinden dolayı salbutamol tedavisine alternatif olarak denenebilir (67).

Akut bronşiyolitte, semptomlara bronşiyal enflamasyonun yol açtığı bilindiğinden, kortikosteroid tedavisi de denenmiştir. Çalışmalarda sistemik veya inhale kortikosteroidlerin kısa ve uzun dönemli sonuçlar üzerine iyileştirici etkisinin olmadığı saptanmıştır. Rutin kullanımı önerilmemekle birlikte, ağır bronşiyolit durumlarında sistemik steroid 1 mg/kg/gün, tek doz, birkaç gün verilebilir.

Ribavirin yapı olarak guanozine çok benzeyen bir sentetik nükleozid analogudur. Geniş spektrumlu bir antiviral ajandır ve RSV'e karşı spesifik etkilidir. Ribavirin hücre membranlarından hızlı absorbe olur ve konak hücre enzimleri tarafından 5-fosfat deriveleri ve deribozik baza çevrilir. Bu metabolitler mRNA ekspresyonunu bozarak viral protein sentezini inhibe ederler (70).

Ribavirin 1986 yılında RSV'ün neden olduğu ASYE'ların tedavisinde ciddi olarak hasta, yüksek riskli ve mekanik ventilatör tedavisi almayan hastalarda kullanımı için Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır. Bu onay 3 plasebo kontrollü, çift kör randomize çalışmanın sonuçlarına dayanıyordu. Bu çalışmalar, ribavirinin hastalığın şiddetini azaltmada, oksijenizasyonu iyileştirmede ve yayılan virüs miktarını azaltmada plasebodan daha etkili olduğunu göstermişti.

Ribavirinin ventilatör gerektirmeyen, spontan solunumu olan bebeklerde kullanımı, tedavi için seçilecek hastalardaki kriterlerin tam belirlenmemiş olması ve fiyat etkinlik oranının yüksek olması nedeniyle hala tartışmalıdır (26,70,71).

İnhalasyonla kullanılması ve bronşiyollere ulaşabilmesi için 1 mikrometre çaplı partiküllere ayrılması gerektiğinden, kullanımı için özel nebulizatöre ihtiyaç vardır. Tedavi 6 g/gün, üç-yedi gün boyunca günde 12-18 saat yapılır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda RSV bronşiyolitli entübe bebeklerde ventilatörde kalış süresini kısalttığı, ancak mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ülkemizde bulunmadığı için, kullanımıyla ilgili kararlar, özel klinik koşullarda ve uzman kişiler tarafından verilmelidir (67).

Antibiyotikler, antiviral etkisinin olmadığı bilinmesine rağmen akut bronşiyolitte sık kullanılan ilaçlardır. Etkenin virüse bağlı olduğu bilinen akut bronşiyolitte, tedavi edici etkisi olmadığı gibi, sonradan gelişebilecek bakteriyel enfeksiyonlarda da koruyucu etkisi saptanmamıştır. Akut bronşiyolitte antibiyotik tedavisi; toksik tabloda bir hastada, yüksek ateş, akciğer grafisinde konsolidasyon, lökositoz ve periferik yaymada sola kayma gibi bakteriyel enfeksiyonu kuvvetle düşündüren bulgular varsa, tüm kültürler alındıktan sonra başlanabilir (67).

RSV enfeksiyonlarının proflaksisinde değeri ortaya konmuş olan RSV-Intravenöz Immünglobulin (IVIG)'in tedavide kullanılmasıyla hastalığın şiddeti ve hastanede kalma süresinde değişiklik olmamıştır. Proflakside etkili olduğu halde tedavide etkili olmamasının nedeni, RSV enfeksiyonuna bağlı respiratuar semptomların ortaya çıktığı zaman zaten virüsün respiratuar epitel hücrelerine penetre olmuş olmasıdır (64,70,72,73).

Akut bronşiyolitte; bronkodilatör ve immünomodülatör olan nitrik oksitin, solunum yolu epitelinin rejenerasyonunu hızlandıran Vitamin A'nın, immünomodülatör etkili İnterferon alfa'nın (IFN-alfa), IVIG ve rekombinan insan DNAz'ın tedavide etkili olmadığı gösterilmiştir. Montelukast ve klaritromisin kullanımıyla ilgili az sayıda hasta grubunda yapılmış birer çalışma mevcut olup, günümüzde etkili olduklarını gösteren yeterli veri yoktur.

Helyum ve oksijen gazlarının karışımıyla elde edilen Heliox tedavisi ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, entübe olmayan ağır bronşiyolitlerde

bu karışımın yoğun bakımda yatış süresini kısalttığı, klinik skorda düzelmeye yol açtığı saptanmıştır. Heliox ülkemizde bulunmamaktadır (67).

Mekanik ventilatör ihtiyacı olan akut bronşiyolitli hastalarda sürfaktan miktarının ve fonksiyonun azaldığı bilinmektedir. RSV için opsonizasyon görevi de gören sürfaktanın replasmanı, ventilatör ve yoğun bakımda kalış süresini kısaltmıştır (67).

Akut bronşiyolitın komplikasyonları solunum yetmezliği, hipoksi ve hiperkapniye bağlı santral sinir sistemi bulguları, Uygunsuz ADH salınımı, myokardit ve bronşiyolitis obliteranstır. Ölüm, akut bronşiyolitli bebeklerin %1'inden azında görülmektedir. Sık tekrarlayan akut bronşiyolit atakları immün yanıtı değiştirerek astım ortaya çıkmasını kolaylaştırır (67).

### **2.5.2. PNÖMONİ**

Pnömoni akciğer dokusunun enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz nedenlerle oluşan enflamasyonudur. Çocukluk çağında toplum kökenli pnömonilerin en sık nedeni bakteriyel ve viral etkenlerdir. Etken toplumdaki topluma, bölgeden bölgeye ve yaş gruplarına göre değişiklik gösterir. Bu nedenle akılcı bir tedavi için olası etken patojenlerin bilinmesi gerekir (67).

Pnömoni tanısında klinik değerlendirme önemlidir. Böylece pnömoni tanısı ile birlikte şiddeti de değerlendirilmiş olur. Fizik muayenede; hastanın genel görünümü, toksisite bulguları, bilinç durumu, çevreye ilgisi ve aktivitesi, siyanoz varlığı, beslenme durumu, huzursuzluk olup olmadığı değerlendirilir.(Tablo II)

Ateş, en sık saptanan bulgudur. Ancak, süt çocuklarında *C. trachomatis* ve diğer patojenlerle ateş olmadan da pnömoni görülebilir. Öte yandan, yüksek ateş küçük çocuklarda pnömoninin tek bulgusu olabilir. Beş yaşın altında, pnömoninin hiçbir klinik bulgusu olmadan, yüksek ateş ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) ve lökositozu ( $\text{BK} \geq 20000/\text{mm}^3$ ) olan çocukların %26'sında, radyolojik olarak pnömoni varlığı gösterilmiştir (67).

Tablo II: Pnömonide klinik sınıflandırma

	<b>Pnömoni</b>	<b>Ağır Pnömoni</b>	<b>Çok Ağır Pnömoni</b>
<b>Bilinç durumu</b>	Normal	Uykuya eğilim olabilir	Letarji/konfüzyon/ Ağrılı uyaranlara yanıtızlık
<b>İnleme</b>	Yok	Olabilir	Var
<b>Renk</b>	Normal	Soluk	Siyanotik
<b>Solunum Hızı</b>	Takipneik	Takipneik	Takipneik-apneik
<b>Göğüste Çekilme</b>	Yok	Var	Var
<b>Beslenme</b>	Normal	Oral alımda azalma	Beslenemez
<b>Dehidratasyon</b>	Yok	Olabilir	Var (Şok bulguları)

Pnömoni tanısında esas bulgu takipnedir. Çocuk sakin iken 60 sn boyunca solunumu sayılmalıdır. Çocuğun solunum sayısı; DSÖ'nün verilerine göre, yaşa göre normal solunum sayısının üzerinde ise takipneiktir. (Tablo III) Takipnenin bulunmaması, pnömoniyi dışlamada tek değerli bulgudur. Ancak, solunum iş yükünün çok arttığı çocuklarda, yorgunluk nedeniyle takipne görülemeyebilir. Hatta bradipne ve apne olabilir (67).

Tablo III: Çocuklarda DSÖ'ne göre takipne sınırları

YAŞ	NORMAL SOLUNUM HIZI (solunum hızı/dakika)	TAKİPNE SINIRI (solunum hızı/dakika)
<2 ay	40-60	60
3-11 ay	25-40	50
1-5 yaş	20-30	40
>5 yaş	15-25	20-30

Hastada solunum güçlüğünü gösteren takipne dışındaki diğer bulgular; hipoksemi, göğüste çekilmeler, burun kanadı solunumu ve inlemedir. Süt çocuklarında huzursuzluk hipokseminin ilk belirtisi olabilir (67).

Akciğer seslerinin oskültasyon ile değerlendirilmesi pnömoni tanısında ve olası komplikasyonların gelişimini izlemede önemlidir. Fizik muayenede, solunum seslerinde azalma, bronşial solunum, bronkofoni, vokal fremitusda artma ve perküsyonla matite saptandığında, akciğer parankiminde konsolidasyondan şüphelenilmelidir. Hasta dehidrate ise dinleme bulguları normal olabilir. Bronkopnömonide ve lobar pnömoninin iyileşme döneminde dinlemekle krepitan

raller ya da sekretuar kaba raller duyulabilir. Bronşial solunum olmaksızın hışıltı varlığı, alt solunum yolu enfeksiyonlarının viral ya da atipik bakteriyel etkenlerini düşündürür.

Ağır ve orta pnömonilerde radyolojik olarak akciğerlerde pnömoni tespit edilebilir. Hafif pnömonilerde radyasyondan dolayı radyolojik değerlendirme yapmak gereksizdir.

Radyolojik değerlendirme endikasyonları; klinik bulgularda belirsizlik, ağır ve çok ağır pnömoni bulguları, komplikasyon gelişimi (plevral efüzyon vb.) tedaviye cevapsızlık, beş yaşından küçük hastada lökositoz ve 39°C'den daha yüksek odağı bilinmeyen ateş varlığında, tekrarlayan pnömoni varlığı, tüberküloz kuşkusu, yabancı cisim aspirasyonu kuşkusu, solunum sıkıntısına neden olan diğer nedenlerin dışlanmasıdır (67).

Dehidratasyonu olan hastalarda göğüs radyografisi normal bulunabilir. Hasta hidrate edildikten sonra grafi tekrarlanmalıdır. Bazı durumlarda tek başına posterioanterior grafide infiltrasyon saptanamayabilir. Klinik olarak kuşku edilen durumlarda yan grafi istenmelidir.

Tedaviye cevap alan, komplikasyon gelişmeyen hastaların izleminde kontrol akciğer grafisine ihtiyaç yoktur. Takipte lobar kollaps gelişen, solunum sıkıntısı devam eden pnömonili hastalar ve yuvarlak pnömoni görüntüsü olan hastalarda tümör ayırıcı tanısı için radyografi tekrarları gerekir.

Laboratuvar incelemelerinde, viral ve bakteriyel pnömoni ayırımında ve antibiyotik tedavisine karar vermede, duyarlılık ve özgüllük değerleri geniş bir değişkenlik gösterdiği için, beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı, sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin değerlerine rutin olarak bakılmaz.

Beş yaşın altında, ateşin 39°C ve üzerinde olduğu, odağın saptanamadığı durumlarda tam kan sayımından yararlanılabilir. Beyaz küre 15000-20000 üzerinde ise daha çok bakteriyel enfeksiyonlardan şüphelenilir. Serum CRP değerlerinden klinik seyir esnasında faydalanılır (67).

Hastaneye yatan çocuklarda etkeni belirlemeye yönelik kültür alınabilir. Balgam, indüklenmiş balgam, nazofarengial aspirat ve bronkoalveolar lavaj yöntemleri bu açıdan kullanılır. Ancak tedaviye başlamak için kültür sonuçlarını

beklemeye gerek yoktur. Ateşli, ağır hastalığı olan çocukların tedavisine başlamadan önce kan kültürü alınmasında fayda vardır.

Başlangıçtaki tedavi kararını etkilemediğinden dolayı, viral ajanları belirleyen hızlı tanı testleri rutin olarak kullanılmaz. Yatan hastalarda, elde edilecek sonuç tedavi kararını etkileyecekse (gereksiz antibiyotik kullanımını önlemek vb.) hızlı viral antijen saptama testleri yapılabilir, ancak bu grup hastalarda viral pnömonilere eşlik eden bakteriyel enfeksiyon olasılığı (%30-40) akılda tutulmalıdır.

Pnömoni tedavisinde temel hedef, oksijenlenmenin sağlanması, yaşamsal fonksiyonların desteklenmesi, etken mikroorganizmanın temizlenmesi ve klinik hastalığın iyileşmesidir. Yaşa göre en sık rastlanılan olası patojenler ve yerel mikrobiyolojik veriler esas alınarak ampirik antibiyotik tedavisi başlanır. Komplike olmayan pnömonilerde tedavi 7-10 gün veya ateş düştükten sonra 5 günlük bir süredir.

Destek tedavisi içinde hipoksi için oksijen tedavisi, ağrı ve ateş için genellikle anljezik ve antipiretik etkili ilaçlar (parasetamol vb), solunum sıkıntısı nedeniyle beslenemeyen hastalarda intravenöz hidrasyon önemli yer tutar (67).

## **2.6. Bağışıklık**

RSV enfeksiyonuna karşı doğal olarak kazanılan immünite tam değildir. Tekrarlayan enfeksiyonlar sıktır. Fakat primer enfeksiyondan sonra, şiddetli ASYE nadiren oluşur (68). Yetişkinler RSV enfeksiyonuna karşı tam bağışıklılığa sahip değildir. Yetişkinlerdeki klinik, genellikle soğuk algınlığı şeklindedir. Büyük çocukların tümü ve yetişkinler RSV'e karşı nötralizan antikörlere sahiptir. Bu yaş gruplarında geçirilen enfeksiyonlar, reenfeksiyon şeklindedir (22,74).

Çocuklarda en az bir yıl ara ile tekrarlayan RSV enfeksiyonlarında, hangi subgrup ile olursa olsun, ikinci enfeksiyon çok etkili olmayacağı gibi diğer subgruba karşı da bir dereceye kadar koruma sağlar (75).

Primer enfeksiyon sırasında oluşan nötralizan antikörların titresini ile reenfeksiyona karşı hassasiyet arasında ilişki yoktur. Bu antikörlar kısa süreli

olmaları nedeni ile reenfeksiyona karşı koruma sağlamazlar (76,77). Nötralizan antikor titreleri genellikle akut hastalığın başlangıcından itibaren 10. günde artmaya başlar, 20-30. günlerde pik seviyeye ulaşır. Reenfeksiyonlarda titrenin daha erken dönemde artmasına ek olarak pik seviyeye ulaşması da daha hızlıdır. RSV enfeksiyonlu bireylerde, özellikle de bebeklerde reenfeksiyonlar sırasında %40 oranında nötralizan antikorlarda titre artışı görülmez (78).

Bebeklerde anneden geçen antikorlar enfeksiyona karşı tam koruma sağlamazlar. Ancak anneden geçen antikorların çok yüksek seviyede olması, bebekleri ciddi RSV enfeksiyonlarına karşı koruyabilmektedir (74,79,80).

Alt solunum sisteminin RSV enfeksiyonlarına karşı korunmasında serum antikorlarının yüksek seviyeleri rol oynarken, üst solunum sisteminin korunmasında lokal immünite daha önemli gibi görülmektedir (22,23).

RSV enfeksiyonlarında oluşan IgE sınıfı antikorların çok fazla miktarda olduğu durumların hışıltılı solunum ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Alt solunum yolu enfeksiyonu ve hışıltılı solunumu olan RSV ile enfekte çocukların % 45'inde nazofaringeal sekresyonlarda RSV spesifik IgE tespit edilmiştir (76,81).

Lokal antikor yapımı, RSV enfeksiyonunda önemli olabilir. Çünkü virüs mukozal yüzeyde hücreden hücreye yayılır. Hayvan çalışmalarında serum antikorunun, üst solunum yolunda viral replikasyonu önlemediği gösterilmiştir. Altı aylıktan küçük bebeklerin çoğunda RSV enfeksiyonunu takiben anti-RSV IgA antikorları gelişir ve IgA yapma kapasitesi yaşla artar. RSV IgA nazal antikorunun, RSV enfeksiyonunun başlamasını önlediğini düşündürülen veriler vardır. RSV IgA'nın gelişmesinin, virüsün solunum sisteminden kaybolması ile eş zamanlı olduğu gösterilmiştir. Ancak IgA eksikliği olan hastalarda RSV enfeksiyonunun şiddeti ve insidansının fazla olmaması, RSV IgA'nın viral yayılımı azaltmasına rağmen RSV enfeksiyonunda çok önemli olmadığını düşündürmektedir (26,64,68,82).

Enfeksiyona karşı hücreli immünite hem hastalığın patogeneğinde, hem de başlamış olan enfeksiyonun durdurulmasında ve iyileşmede önemlidir. Humoral immünite ise reenfeksiyonların önlenmesi ve şiddetinin azaltılmasında önemlidir (26,83-85).

## 2.7. RSV Enfeksiyonlarından Korunma

- **Eğitim**

Anne sütünün önemi, sağlıklı beslenme, vitamin-mineral desteği, hijyen, aşılanmanın önemi ve uygulanması, sigara içiminin engellenmesi, hastalığın tanınması ve izlemi konusunda annenin ve ailenin, kitle iletişim araçları ile toplumun eğitimi hastalıktan korunmada temel strateji olmalıdır.

- **Beslenme**

Uygun beslenme ve gelişmenin dikkatli bir biçimde izlenmesi, malnütrisyonu önleyerek pnömoni gelişimine zemin hazırlayan en önemli risk faktörünün ortadan kaldırılmasını sağlar.

- **Anne sütü**

Anne sütü ile beslenmenin, küçük bebeklerde pnömoni insidansını %32 oranında azalttığı gösterilmiştir. Yaşamın ilk altı ayında anne sütü ile beslenme desteklenmelidir.

- **El yıkama**

Özellikle solunum yolu enfeksiyonu olan kişilerle temas sonrası mutlaka uygulanmalıdır.

RSV tanısı konulan hastaların tek kişilik odalara alınması, hastalara belirli bir grup hemşirenin bakması, hastalara temastan önce ve sonra ellerin yıkanması, önlük, eldiven, koruyucu maske kullanılması, ziyaretçi giriş ve çıkışının sınırlandırılması gibi basit yöntemlerle yayılım önenebilmektedir.

- **Kalabalık yaşam koşullarının düzeltilmesi**

- **Sigara dumanına (pasif içicilik) ve ev içi hava kirliliğine maruziyetin önlenmesi**

- **Aşılanma**

Ülkemizde bütün çocuklara, pnömoni gelişimini önlemek amacıyla ulusal bağışıklama programında bulunan BCG, kızamık, boğmaca , konjuge pnömokok ve Hib aşıları rutin olarak uygulanmaktadır (1).

Korunma için etkili bir aşı mevcut değildir. 1960'lı yıllarda, formalinle inaktive alum-presipite aşı üretilmiştir (86,87). Bu aşı ile immünize edilenlerde F glikoroteinine karşı yüksek titrede antikor gelişmesine rağmen, bu antikorlar



düşük düzeyde nötralizan aktivite göstermişlerdir. Ayrıca formalin inaktivasyonu, RSV F glikoproteinindeki koruyucu epitopların antijenitesini selektif olarak azaltmıştır (23).

Canlı attenüe virüsün subkutan olarak verilmesi ile yapılan diğer bir çalışmada yararlı veya zararlı etkiler tespit edilmemiştir (87). Günümüzde F-G glikoprotein kombine aşısı ile cotton ratlarda yapılan çalışmalar ümit vericidir (2). Halen hayvan modelleri üzerinde aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir (88).

Pasif bağışıklık değerlendirildiğinde, anne sütünde özgül anti-RSV IgA'lar bulunmaktadır. Bu antikorların da yenidoğanlarda RSV'e karşı tam bir bağışıklık sağlamadığı bilinmektedir.

Son dönemde özellikle prematüre bebekler, kronik akciğer ve kalp hastalığı olan çocuklarda uygulanmak üzere yeni immünoterapötik ajanlar bulunmuştur. Bunlardan biri, saflaştırılmış insan kaynaklı IgG olan RespiGAM'dır. RSV'e karşı koruyucu antikor içerir ve intravenöz olarak uygulanır. Hastalığın şiddetli formlarının oluşumunu azalttığı yolunda çalışmalar vardır (89).

RespiGAM'ın dezavantajları arasında, uygulama yönteminin güç olması ve uzun sürmesi, uygulama sonrası canlı aşı yapımını geciktirmesi, RSV'ün sık görüldüğü mevsimden önce başlanıp ayda 1 kez olarak mevsim boyu uygulanması ve kan kaynaklı patojenleri bulaştırma riski sayılabilir (90-92).

Bu uygulama yerini, 1998 yılında FDA tarafından onaylanan RSV monoklonal antikorun intramüsküler formu olan Palivizumab'a (Synagis) bırakmıştır. RSV'ün F proteininin A epitopuna karşı geliştirilmiş insan kaynaklı monoklonal bir antikordur. F glikoproteinine bağlanarak, virüsün diğer epitel hücrelerini enfekte etmesini önler. Uygulanışı RespiGAM'dan daha kolay ve yan etkileri azdır. Maliyetinin yüksek oluşu nedeniyle kullanımı sınırlı olup, yüksek risk grubunda olanlarda kullanılmaktadır (93-94).

DSÖ'nün 2009 yılında yeni yapılan yayınında palivizumab kullanımı için yüksek risk grupları yeniden belirlendi.

## **RSV enfeksiyonu bakımından yüksek riskli bebekler**

1. RSV sezonu başlangıcından önceki son altı ay içinde kronik akciğer hastalığı (KAH) için özgün tedavi (ek oksijen, bronkodilatatör, diüretik veya kortikosteroid) gereksinimi olan, iki yaşın altındaki çocuklar. KAH tanılı hasta grubunun ikinci sezon için tedavi endikasyonu her hasta için hastanın durumu, izleyen neonatoloji uzmanı tarafından değerlendirilerek konulmalıdır. Bu grupta ikinci sezon uygulamanın koruyuculuğu konusunda çok kuvvetli kanıtlar bulunmamaktadır.

2. Gebeliğin 28. haftasında veya daha erken doğmuş olan, RSV sezonu başlangıcında bir yaşından küçük olan KAH tanılı veya tanısız tüm bebekler. Bu gruptaki bebeklere RSV immünoproflaksisi başladıktan sonra, sezon sona ermeden 12 aylarını tamamlasalar bile proflaksi uygulamaları, sezon sonuna kadar sürdürülmeli ve tamamlanmalıdır.

3. Gebeliğin 29-32. haftası arasında doğmuş olan, RSV sezonu başlangıcında altı aylıktan küçük olan KAH tanılı veya tanısız tüm bebekler. Bu gruptaki bebeklere RSV immünoproflaksisi başladıktan sonra, sezon sona ermeden altı aylarını tamamlasalar bile proflaksi uygulamaları, sezon sonuna kadar sürdürülmeli ve tamamlanmalıdır.

4. RSV sezonu başlangıcında bir yaşından küçük siyanotik doğuştan kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği tedavisi gerektiren asiyanotik doğuştan kalp hastalığı ve orta-ağır derecede pulmoner hipertansiyonu olan bebekler.

Hemodinamik açıdan önemli değişikliğe yol açmayan sekundum tipte Atrial Septal Defekt (ASD), küçük Ventriküler Septal Defekt (VSD), pulmoner stenoz, komplike olmayan aort stenozu, hafif aort koarktasyonu ve küçük Patent Duktus Arteriosusu (PDA) olan hastalarla konjestif kalp yetmezliği tedavisi gereksinimi olmayan cerrahi olarak tam düzeltilmiş durumdaki doğuştan kalp hastalığı olan hastalar ve tedavi gereksinimi olmayan hafif kardiyomiopatisi olan hastalarda palivizumab proflaksisine gerek yoktur. Proflaksi almaktayken açık kalp ameliyatı geçiren hastalarda palivizumab serum konsantrasyonunda düşüş gözlemlendiğinden,

ameliyat sonrasında hastanın klinik durumu düzeldikten sonra profilaksi doz tekrarı önerilmektedir (95).

## 2.8. Komplikasyonlar

Küçük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları ciddi ve uzun seyirli olmasına rağmen, sekonder bakteriyel enfeksiyon nadir olarak karşılaşılan bir komplikasyondur. RSV'e bağlı ASYE nedeni ile hastaneye yatırılan bebekler ve çocuklar arasında mortalite %0,5-1,5 arasında değişmektedir. Oysa solunumsal, nörolojik veya kardiyolojik problemi olan ya da immün yetersizliği olanlarda bu oran %37 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (57,58,87).

RSV enfeksiyonunun bir başka belirtisi bebeklerde apnedir. 1960'lı yıllardan beri yapılan çalışmalar RSV'e bağlı apnenin % 16-20 oranında görüldüğünü göstermiştir. Apne özellikle prematüre bebeklerde görülmektedir (63).

RSV enfeksiyonlarında görülen apne nonobstrüktif tipte olup, daha sonra gelişebilecek apne epizodları için risk oluşturmaz (96,97). Ayrıca RSV'e bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu olan küçük bebekler, aspirasyon yönünden artmış risk altındadırlar (98).

Bebekliğin erken döneminde RSV nedeniyle geçirilen ASYE'nun belki de en sık karşılaşılan komplikasyonu pulmoner fonksiyonlarda uzun süren değişikliklerdir. Bu değişiklikler hayatın ileri evrelerinde KAH'na predispozisyon yaratır. RSV'ün uzun dönem komplikasyonları arasında; bronşiyolit sonrasında gelişen tekrarlayan hışıltı atakları sayılabilir. Ortalama % 50 sıklıkta karşılaşılan bir komplikasyondur (99,100).

Çalışmalarda ayrıca, RSV enfeksiyonunun in vivo ve in vitro olarak transkripsiyon faktörlerini aktive ettiği ve bunun neticesinde Interlökin (IL)-1, IL-6, IL-10, IL-11 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve IL-8, RANTES, makrofaj inflamatuvar protein 1 gibi kemokinlerin salındığı gösterilmiştir (97,101,102). Reaktif havayolu hastalığı ile RSV enfeksiyonu arasındaki bağın bu inflamatuvar sitokinlerle alakalı olduğu gösterilmiştir. Sitokinler, B lenfositleri IgE üretimi için uyarmaktadır. Ek olarak allerjik yanıtlarda ortaya çıkan eozinofilleri, monositleri ve T lenfositleri de uyarmaktadır (77,84).

Santral sinir sistemi bozuklukları (menenjit, miyelit, ataksi, hemipleji), kardiyak patolojiler (miyokardit, aritmiler) ve gövdede, yüzde belirgin olan ekzantemler nadir olarak rapor edilmiştir (92,103-105).

## **2.9. Prognoz**

RSV, tüm dünyada yaygın bir enfeksiyon nedenidir ve tüm yaş gruplarında hastalık oluşturabilir. Büyük çocuk ve yetişkinlerde hastalık ÜSYE şeklinde hafif seyrederek ve çoğunlukla komplikasyonsuz olarak iyileşir (9). Oysa bebeklerde hastanede bakım gerektirecek ağırlıkta akut ASYE'una sebep olabilmektedir. Yaşın yanında cinsiyet ve sosyoekonomik faktörler de RSV'e bağlı hastalığın ortaya çıkışında etkili faktörlerdir (106).

Hastalık nadiren asemptomatik olup daha çok büyük çocuk ve yetişkinlerde soğuk algınlığı benzeri tabloya neden olur (9). Bebeklerde genelde hem üst hem de alt solunum yolları tutulur. ASYE gelişen komplikasyonsuz vakalarda klinik 3-4 gün içinde kendiliğinden düzelmeye gösterir. Ancak virüsün varlığı 2-3 haftaya kadar uzayabileceği gibi pulmoner fonksiyon testlerindeki anormallikler de bir ay hatta bir yıl kadar sürebilmektedir (107).

Kardiopulmoner hastalık ve immün yetmezlik gibi altta yatan hastalığı olan bebeklerde ağır RSV enfeksiyonu sık görülmektedir (108,109). Özellikle vakaların bir kısmı ölümcül seyretmektedir. Ölümcül RSV enfeksiyonu riski taşıyan bir grup da prematüre doğanlardır (108). Bu nedenle RSV enfeksiyonunda ölüm daha çok altta yatan hastalıkla ilişkilidir. Normalde RSV'a bağlı ASYE olan bebeklerde ve çocuklarda ölüm oranı %1'in altındayken, risk grubunu oluşturan vakalarda bu oran %3-5'in üzerindedir (110,111).

## GEREÇ ve YÖNTEM

**Hasta Grubu:** Hasta grubu Ekim 2008 ve Ekim 2010 yılları arasında Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Acil servisine ve polikliniğine başvuran veya servisinde yatan, 2 yaş altı, klinik olarak ASYE nedeniyle takip edilen çocuklardan seçildi. Ebeveynlerinden veya yasal vasilerinden izin alındı.

### **Hariç bırakma kriterleri:**

Aşağıdaki kriterlerin herhangi birine sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı

- 1- Önceden veya şu anda palivizumab veya herhangi bir RSV profilaksi ajanı uygulanan hastalar
- 2- Kabul sırasında ASYE teşhisi mevcut olmayan hastalar
- 3- Hastanın hastanemize başvurusu ve yatışının üzerinden 24 saat geçen hastalar
- 4- RSV çalışması yapılan hastalar, tekrarlayan başvurularında çalışmaya alınmadı

### **Hastaların bilgilendirilmesi**

Hasta kabul kriterlerine sahipse, ebeveyni ya da yasal vasisi yapılan işlem hakkında bilgilendirildi. Bilgilendirme mektubu imzalatıldı ve hasta çalışmaya alındı.

Hastalarda RSV'nin varlığını test edebilmek için nazofarengeal sürüntü (NPS) örneği iki tane alındı. Örneklerden biri Coris B10Concept markalı 'RSV Respi-Strip' test kitleri ile immünokromatografik yöntem ile; diğeri Remel markalı 'PathoDx Respiratory Syncytial Virus Kiti' ile İmmünofloresan Antikor yöntemi ile çalışıldı.

## **RSV Respi-Strip testi (İmmünokromatografik test) ile çalışma:**

RSV Respi-Strip test çubukları:

Her çubuk F proteinin bir epitopuna yönetilmiş bir fare anti RSV monoklonal antikoru ve bir kontrol reaktifi ile duyarlı hale getirilmiştir. Saflaştırılmış reaktifler nitroselülöz üzerine adsorbe edilir. Anti RSV bileşiği ise bir fare monoklonal antikoru kullanılarak direkt olarak insan RSV antijenlerinin F proteinin ikinci bir epitopuna karşı üretilmiştir. Bu saflaştırılmış antikor koloidal altın partikülleri içinde bulunmaktadır.

Ekstraksiyon tampon çözeltisi:

NaN<sub>3</sub> ( % 0,1 den az ) ve deterjan içeren pH 7,5 e tamponlanmış salin dilüsyonu

Diğer materyaller:

3 veya 5 cc lik test tüpleri

Tüp koyma rafı

## **Örnek alımı ve toplanması:**

Test edilecek örnekler nazofarengeal swab (NPS) standart yöntemleri ile alındı. Mümkün olan en kısa sürede çalışıldı. NPS en az 0,5 cc % 0,09 SF çözeltisi içeren tüpe yerleştirildi, çalkalandı ve sıvı tüpün çeperine bastırılarak süzdürüldü. 0,25 cc materyal mayisi ve 0,25 cc test solüsyonu karıştırıldı. Çözelti homojenize olana kadar, 10 dk oda sıcaklığında bekletildi. Test çubuğu üzerinde bulunan okların yönünde nümune sıvısına daldırıldı. 15 dk sonra reaksiyon olup olmadığı değerlendirildi.

## **Sonuçların değerlendirilmesi:**

Sonuçlar aşağıdaki gibi yorumlandı.

Üste bir adet çizgi negatif, iki çizgi pozitif, sıfır çizgi geçersiz olarak kabul edildi.

Kontrol çizgisinin olmaması sonucu geçersiz yaptı. Bu durumda test tekrarlandı.

## PathoDx Respiratory Syncytial Virüs kiti ile (İFA) ile yapılan çalışma:

PathoDx Respiratory Syncytial Virüs kiti içeren 10'lu slayt

Aseton

RSV Antijeni

Etüv

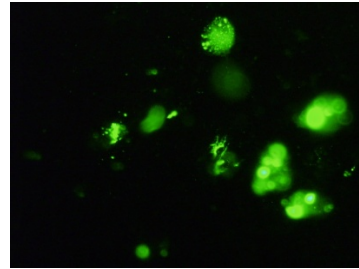
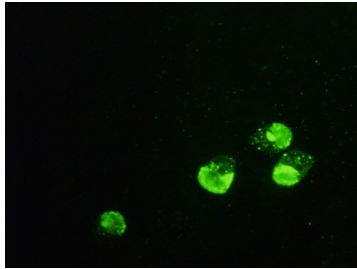
Phosphatgepufferte solüsyon (PBS)

Mounting fluid

Floresan mikroskop

PathoDx Respiratory Syncytial Virüs kit çalışması için alınan nazofarengial sürüntü örnekleri bekletilmeden 10'lu hasta slaytları üzerine sürüldü. Tespit etmek için her bir sürüntü üzerine bir damla aseton damlatıldı. Toplam 10 hasta tamamlanıncaya kadar buzdolabında eksi 40 °C'de bekletildi. Hasta sayısı tamamlanınca nünuneler çalışmaya başlandı.

Hasta slaytına ve kontrol slaytına 1-2 damla RSV Ag damlatıldı. Etüvde 37 °C'de 15-30 dakika bekletildi. Phosphatgepufferte solüsyon (PBS) ile 5-10 saniye yıkandı. Üzerine mounting fluid damlatılıp lamel kapatıldı. Mikrobiologlar tarafından floresan mikroskopta 40'luk ayarda bakıldı ve değerlendirildi. Floresan ışığa veren örnekler RSV pozitif olarak kabul edildi. Aşağıda, RSV pozitif saptanan iki hastamızın floresan mikroskopta görülen ışması bulunmaktadır (Şekil I).



Şekil I: İFA Yöntemi ile Gösterilen RSV Antijeni

Hastalar yaş gruplarına göre ve doğum anındaki gestasyonel yaşlarına göre dört gruba ayrıldı. Gruplar arasında RSV pozitifliği açısından fark olup olmadığı karşılaştırıldı.

RSV pozitif hastaların mevsimlere ve aylara göre dağılımı karşılaştırıldı.

Hastaların özgeçmişleri sorgulandı. Özgeçmişinde hastalık olması ile RSV enfeksiyonu ilişkisi araştırıldı.

Hastaların sosyodemografik özellikleri, RSV oluşumu için risk faktörleri ve fizik muayene bulgularının RSV enfeksiyonu açısından fark olup olmadığı karşılaştırıldı.

ASYE tanısına göre üç gruba (A.bronşiyolit, Pnömoni, Bronkopnömoni) ayrıldı. Gruplar, RSV enfeksiyonu pozitifliği açısından karşılaştırıldı.

ASYE, hastaların klinik şiddetlerine göre üç grupta skorlandırıldı ve gruplar arasında RSV pozitif ve negatif hastaların ilişkisi karşılaştırıldı.

Serviste yatırılarak takip edilen hastalar tedavi sürelerine ve tedavi şekline göre üç gruba ayrıldı. Uygulanan tedavinin RSV pozitif ve negatif hastalarda iyileşme sürecine etkisi karşılaştırıldı.

## **İstatistik**

Hastalarımızın istatistiksel olarak değerlendirmeleri, SPSS for Windows 16.0 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Karşılaştırmalarda Fisher's Exact test ve ki-kare testi kullanılmıştır. Elde edilen p değeri 0.05'den küçükse sonuç anlamlı, büyükse sonuç anlamsız olarak kabul edilmiştir.



## HASTA BİLGİLENDİRME MEKTUBU

**ÇALIŞMA BAŞLIĞI :** Afyonkarahisar Bölgesinde Respiratuar Sinsityal Virus Enfeksiyonu Epidemiyolojisi Çalışması

Sayın Hastamız,

Bu çalışmada amaç, alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı almış olan 24 aylıktan küçük çocuklarda Respiratuar Sinsityal Virus (RSV) insidansını (yeni hasta görülme sıklığını) belirlemektir. Bunun için, çocuğunuzun burnundan bir kereye mahsus olmak üzere salgı örneği alınacaktır.

Çalışma süresince, doktorunuz veli/vasi veya yasal temsilcisi olduğunuz çocuğunuzun burnundan bir kereye mahsus olmak üzere salgı örneği alacaktır.

Gerçek isminiz, mahremiyetiniz ve veriler kesinlikle çok gizli tutulacaktır.

Bu bilgiler sadece, kimlik bilgilerinizin **gizliliğinizi garanti eden şartlar altında**, destekleyiciye ve gerekirse sağlık otoritelerine gönderilecektir.

Bu çalışmaya katılımınız tamamen gönüllüdür. Doktorunuz tarafından verilen tıbbi bakımın kalitesi ve tipini hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Doktorunuzun olağan tıbbi uygulaması dışında hiçbir ek tetkik, tedavi ve ücret ödemenizi gerektirmeyecektir.

Bu epidemiyolojik çalışma için gösterdiğiniz işbirliğine teşekkür ederiz. Bu konuda ek bir bilgiye ihtiyacınız olursa doktorunuza danışabilirsiniz.

**Hasta Veli/Vasi veya yasal temsilcisi Onayı:**

**Araştırmacı Onayı:**

Adı Soyadı : \_\_\_\_\_

Adı Soyadı : \_\_\_\_\_

Tarih : \_\_\_\_\_

Tarih : \_\_\_\_\_

İmza : \_\_\_\_\_

İmza : \_\_\_\_\_

## BULGULAR

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil ve Çocuk polikliniğine başvuran veya Çocuk Hastalıkları servisinde yatan, 2 yaş altı, klinik olarak ASYE nedeniyle takip edilen 189 çocuk çalışmaya alınmıştır.

### Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Hastaların %59,8'i (113 olgu) erkek, %40,2'u (76 olgu) kızdı. Erkek/kız oranı 1,48 idi (Tablo IV).

Erkek hastaların %40,7'si (46 olgu) RSV pozitif, %59,3'ü (67 olgu) RSV negatifti.

Kız hastaların %23,7'si (18 olgu) RSV pozitif, %76,3'ü (58 olgu) RSV negatifti. Hastaların cinsiyetine göre RSV pozitifliği arasında anlamlı bir farklılık saptandı ( $p = 0,015$ ) (Tablo V).

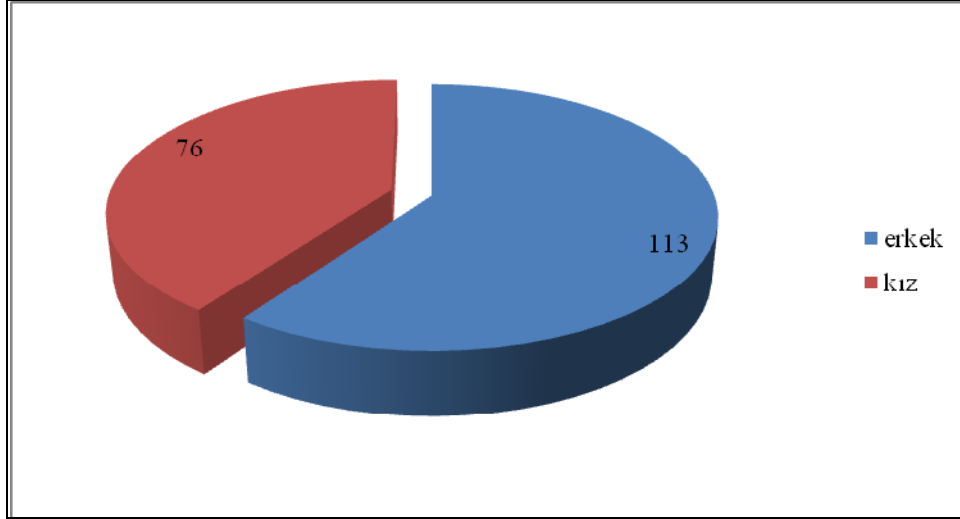
Hastalar yaş gruplarına göre 4 gruba ayrıldı. 0-1 ay arası %7,9(15 olgu), 2-6 ay arası %46 (87 olgu), 7-12 ay arası %31,2 (59 olgu), 13-24 ay arası %14,8 (28 olgu) idi. Polikliniğimize başvuran hastaların çoğunluğu ilk 0-6 aylık yaş grubunda idi %53,9 (102 olgu).

RSV pozitif 64 olgunun %12,5'i (8 olgu) 0-1 ay, %54,7'si (35 olgu) 2-6 ay, %26,6 (17 olgu) 7-12 ay, %6,3 (4 olgu) 13-24 ay yaş grubundaydı.

RSV enfeksiyonu %54,7 (35 olgu) ile en çok 2-6 aylık grupta görüldü. 0-1 aylık yaş grubunda ise toplam 15 hastanın 8'inde RSV enfeksiyonu pozitif saptandı. Sonuç olarak yaş grupları arasında RSV pozitifliği bakımından anlamlı bir farklılık saptandı ( $p = 0,023$ ) (Tablo VI).

Tablo IV: Genel Hasta Dağılımı

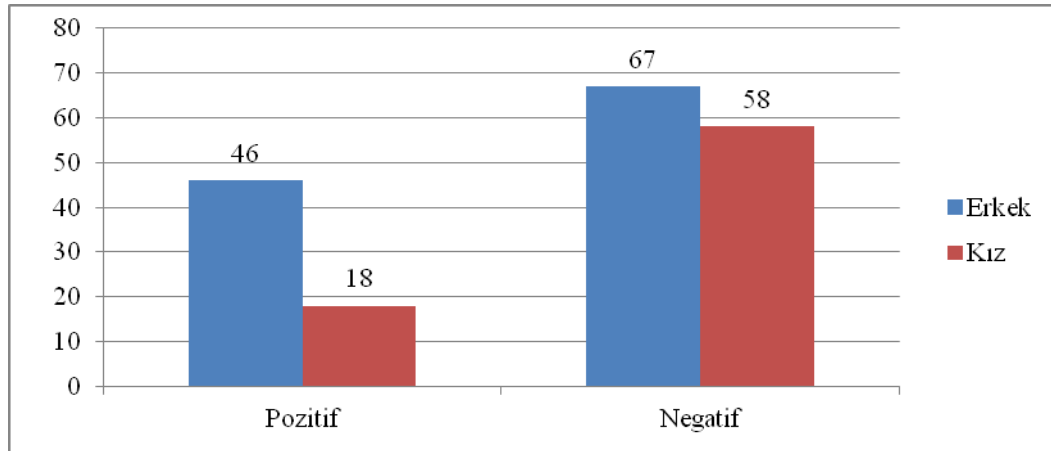
Cinsiyet	Frekans	Yüzde
Erkek	113	59,8
Kız	76	40,2
Toplam	189	100,0



Şekil II: Genel Hasta Dağılımı

Tablo V: RSV Enfeksiyonunun Cinsiyete Göre Dağılımı

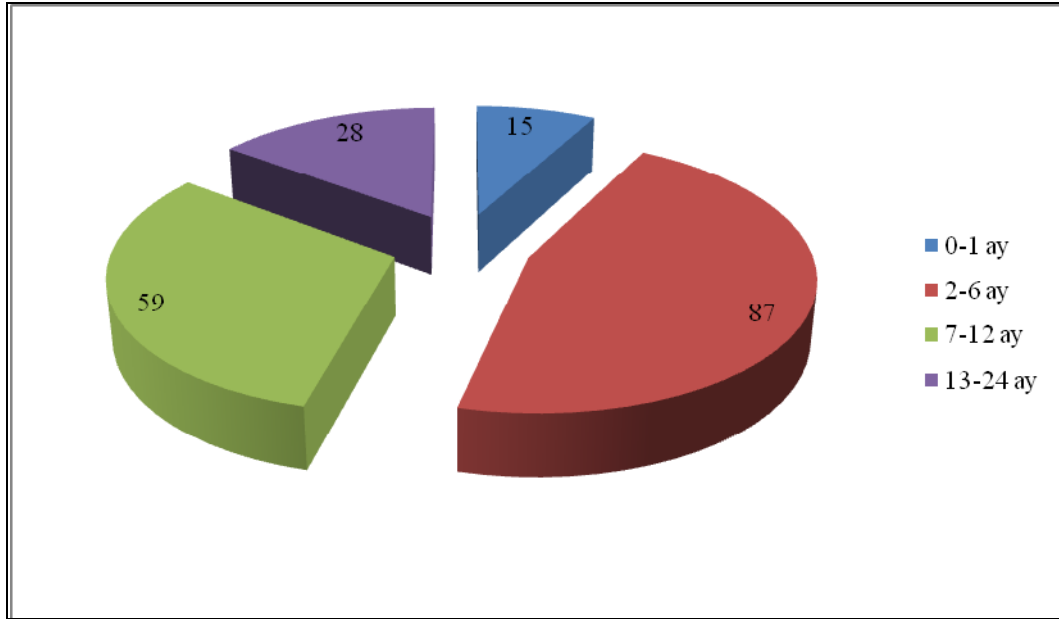
Cinsiyet	RSV Pozitif		RSV Negatif		Toplam		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<b>Erkek</b>	46	40,7	67	59,3	113	100	<b>0,015</b>
<b>Kız</b>	18	23,7	58	76,3	76	100	



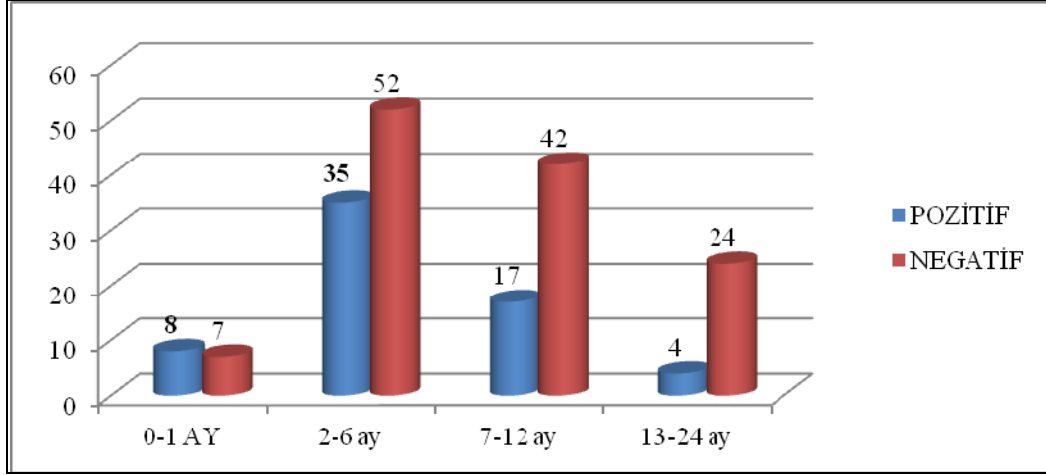
Şekil III: RSV Enfeksiyonunun Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo VI: RSV Enfeksiyonunun Yaşa Göre Dağılımı

Yaş	RSV Pozitif		RSV Negatif		Toplam		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
0-1 ay	8	53,3	7	46,7	15	100	0,023
2-6 ay	35	40,2	52	59,8	87	100	
7-12 ay	17	28,8	42	71,2	59	100	
13-24 ay	4	14,3	24	85,7	28	100	



Şekil IV: Hastaların Yaşa Göre Dağılımı



Şekil V: RSV Pozitif Hastaların Yaşa Göre Dağılımı

### Hastaların Mevsimsel Dağılımı

Hastaların ASYE nedeniyle yoğun olarak başvurduğu dönem kış (Aralık-Ocak-Şubat) ve ilkbahar başı (Mart- Nisan-Mayıs) idi.

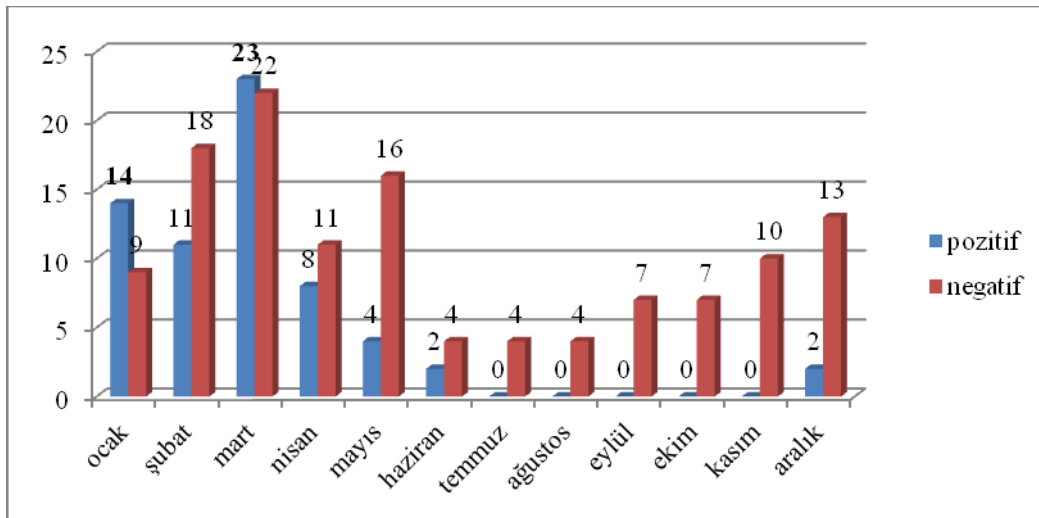
RSV pozitif olan 64 olgunun aylara göre dağılımı karşılaştırıldı. Ocak ayında başvuran 23 olgunun 14'ü (% 60,9) RSV pozitif, aynı şekilde Mart ayında başvuran 45 olgunun 23'ü (% 51,1) RSV pozitif saptandı. İstatistiksel olarak diğer aylara göre RSV enfeksiyonu gelişimi anlamlı şekilde yüksek oranda saptandı ( $p = 0,00$ ) (Tablo VII).

Mevsimlere göre RSV enfeksiyonu gelişimi karşılaştırıldı. Kış mevsiminde kliniğimize başvuran 67 olgunun 27'si (%40,3) ve ilkbahar mevsiminde başvuran 84 olgunun 35'i (% 41,7) RSV pozitif olarak saptandı.

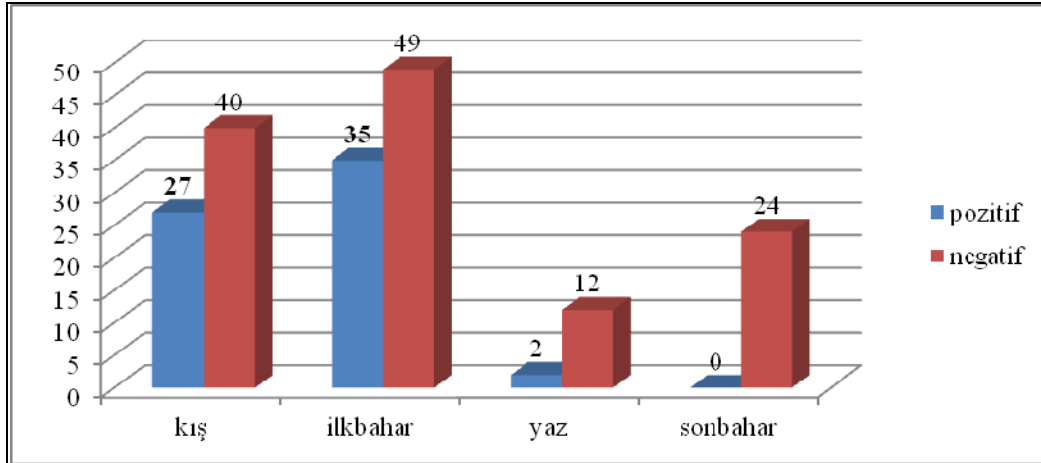
RSV pozitif olan 64 olgu, mevsimlerin kendi içerisindeki dağılımlarına göre incelendiğinde, kış ve ilkbahar mevsimlerindeki RSV pozitif olgu sayısı anlamlı şekilde yaz ve sonbahar mevsimine göre yüksek saptandı ( $p = 0,00$ ) (Tablo VII).

Tablo VII: Hastaların Mevsimsel Dağılımı

AYLAR	RSV Pozitif		RSV Negatif		Toplam		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<b>Ocak</b>	14	<b>60,9</b>	9	39,1	23	100	<b>0,00</b>
<b>Şubat</b>	11	37,9	18	62,1	29	100	
<b>Mart</b>	23	<b>51,1</b>	22	48,9	45	100	
<b>Nisan</b>	8	42,1	11	57,9	19	100	
<b>Mayıs</b>	4	20,0	16	80,0	20	100	
<b>Haziran</b>	2	33,3	4	66,7	6	100	
<b>Temmuz</b>	0	0,0	4	100,0	4	100	
<b>Ağustos</b>	0	0,0	4	100,0	4	100	
<b>Eylül</b>	0	0,0	7	100,0	7	100	
<b>Ekim</b>	0	0,0	7	100,0	7	100	
<b>Kasım</b>	0	0,0	10	100,0	10	100	
<b>Aralık</b>	2	13,3	13	86,7	15	100	
MEVSİM							P
<b>Kış</b>	27	<b>40,3</b>	40	59,7	67	100	<b>0,000</b>
<b>İlkbahar</b>	35	<b>41,7</b>	49	58,3	84	100	
<b>Yaz</b>	2	14,3	12	85,7	14	100	
<b>Sonbahar</b>	0	0,0	24	100,0	24	100	



Şekil VI: RSV Pozitif Hastaların Aylara Göre Dağılımı



Şekil VII: RSV Pozitif Hastaların Mevsimlere Göre Dağılımı

### Sosyodemografik Özellikler:

#### RSV enfeksiyonunun doğumdaki gestasyonel yaşa göre dağılımı:

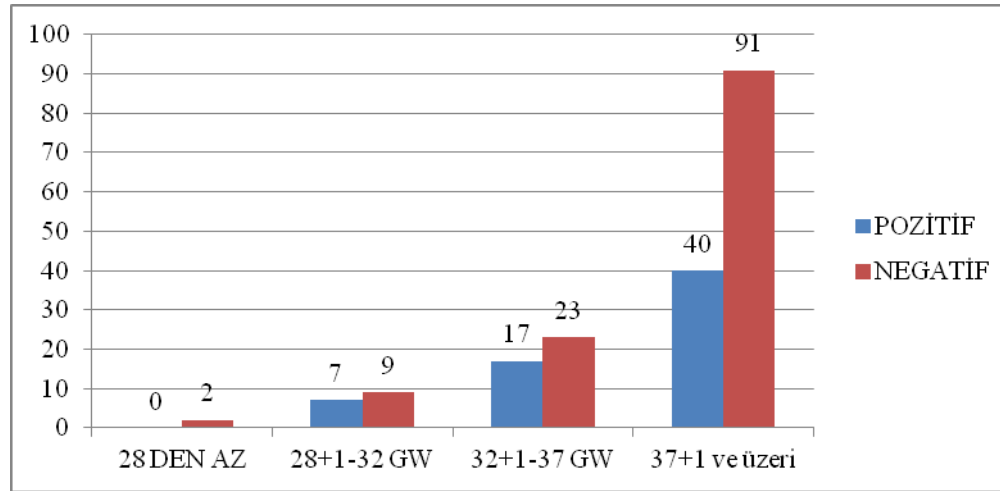
Çalışmaya alınan toplam 189 hasta, doğum esnasındaki gestasyonel yaşına göre 4 gruba ayrıldı. Hastaların %1,1'i (2 olgu) 28. gestasyon haftasından daha küçük; %8,5'i (16 olgu) (28+1)-32. gestasyon haftasında; %21,2'si (40 olgu) (32+1)-37. gestasyon haftalarında; %69,3'ü (131 olgu) 37+1 ve daha üzeri gestasyon haftasında idi.

RSV enfeksiyonu saptanan 64 hastanın hiçbirisi 28. gestasyon haftasından (GW) daha küçük değildi; %10,9'u (7 olgu) (28+1)-32. gestasyon haftasında; %26,6'sı (17 olgu) (32+1)-37. gestasyon haftalarında; % 62,5'i (40 olgu) 37+1 ve daha üzeri gestasyon haftasında idi.

Hastaların doğumdaki gestasyonel yaşları ile RSV enfeksiyonu geçirmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (  $p = 0,308$ ) (Tablo VIII).

Tablo VIII: Hastaların doğumdaki GW'na göre dağılımı

Doğumda GW	RSV Pozitif		RSV Negatif		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
28 den az	0	0,0	2	1,6	0,308
28+1-32	7	10,9	9	7,2	
32+1-37	17	26,6	23	18,4	
37+1ve üzeri	40	62,5	91	72,8	
<b>Toplam</b>	<b>64</b>	<b>100</b>	<b>125</b>	<b>100</b>	



Şekil VIII: Hastaların Doğumdaki Gestasyonel Yaşa Göre Dağılımı

### Çoğul Gebelik:

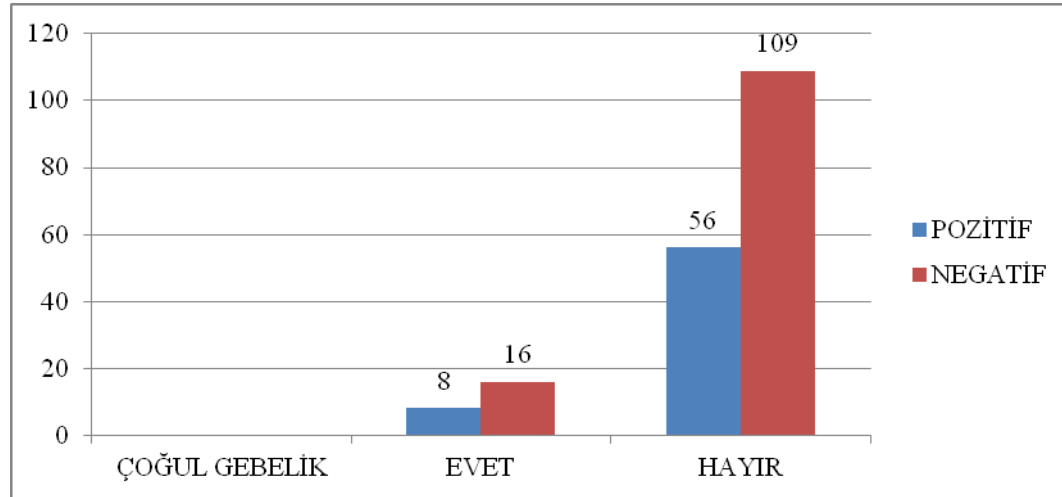
Çoğul gebeliklerle RSV enfeksiyonu ilişkisi araştırıldı. Toplam 189 hastanın %12,7'sinde (24 olgu) çoğul gebelik mevcut, %87,3'ünde (165 olgu) çoğul gebelik mevcut değildi.

Çoğul gebeliklerin %33,3'ünde (8 olgu) RSV enfeksiyonu pozitif, %66,7'sinde (16 olgu) RSV enfeksiyonu negatifti. RSV enfeksiyonu ile çoğul gebelik arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p = 0,953$ ) (Tablo IX).



Tablo IX:Çoğul Gebelik - RSV Enfeksiyonu İlişkisi

Çoğul Gebelik	RSV Pozitif		RSV Negatif		Toplam		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<b>Var</b>	8	33,3	16	66,7	24	100	0,953
<b>Yok</b>	56	33,9	109	66,1	165	100	



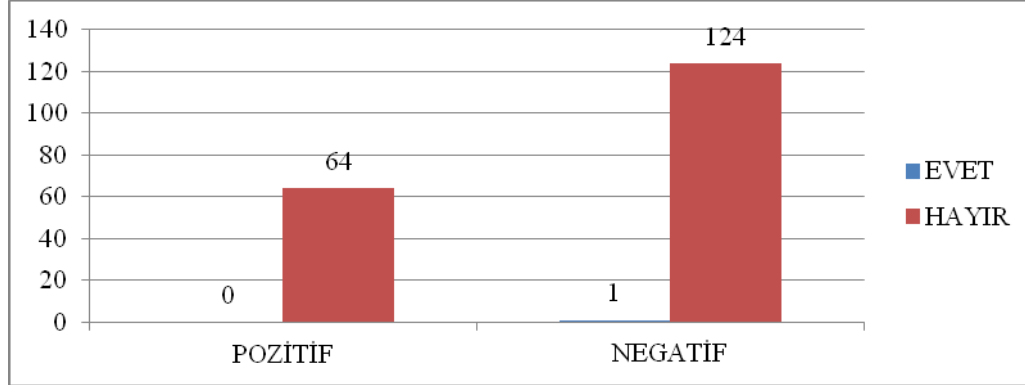
Şekil IX: Çoğul Gebelik - RSV Enfeksiyonu İlişkisi

### Bronkopulmoner Displazi (BPD)

RSV enfeksiyonu ile BPD arasındaki ilişki araştırıldı. Toplam 189 hastanın 1 tanesinde (%0,8) BPD mevcuttu ve o hastamızda RSV enfeksiyonu negatif saptandı. BPD'li bebeklerde RSV Enfeksiyonu gelişimi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p = 0,661$ ) (Tablo X).

Tablo X: BPD'nin RSV Enfeksiyonu Gelişimine Etkisi

BPD	RSV Pozitif		RSV Negatif		Toplam		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<b>Var</b>	0	0,0	1	100,0	1	100	0,661
<b>Yok</b>	64	34,0	124	66,0	188	100	



Şekil X: BPD'nin RSV Enfeksiyonu Gelişimine Etkisi

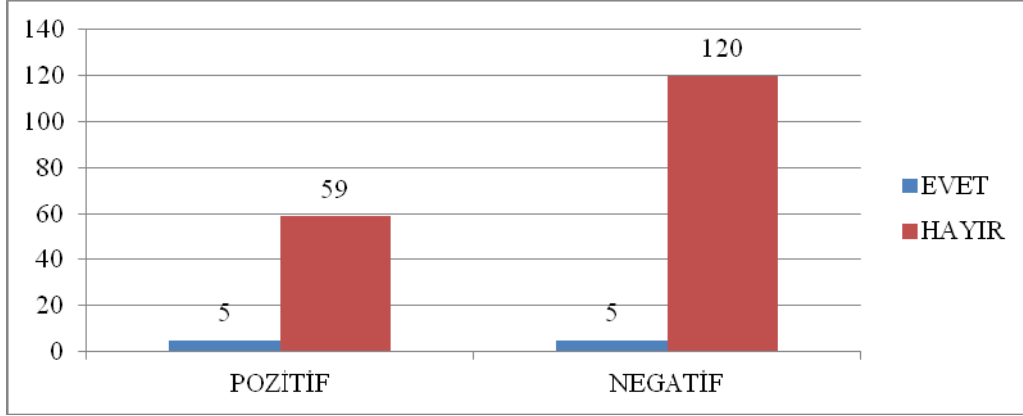
### Konjenital Kalp Hastalığı (KKH)

RSV enfeksiyonu ve KKH arasındaki ilişki araştırıldı. Toplam 189 hastanın %5,3'ünde (10 olgu) KKH mevcut, %94,7'sinde (179 olgu) KKH mevcut değildi. KKH'dan ise 3 hastada Atrial Septal Defekt (ASD), 2 hastada Ventriküler Septal Defekt (VSD), 1 hastada Patent Duktus Arteriyozus (PDA), 2 hastada ASD+VSD+PDA ve 2 hastada diğer anomaliler mevcuttu. Siyanotik KKH yoktu. (Şekil XII) KKH mevcut olan hastaların %50'sinde (5 olgu) RSV enfeksiyonu pozitif, %50'sinde (5 olgu) RSV enfeksiyonu negatifti.

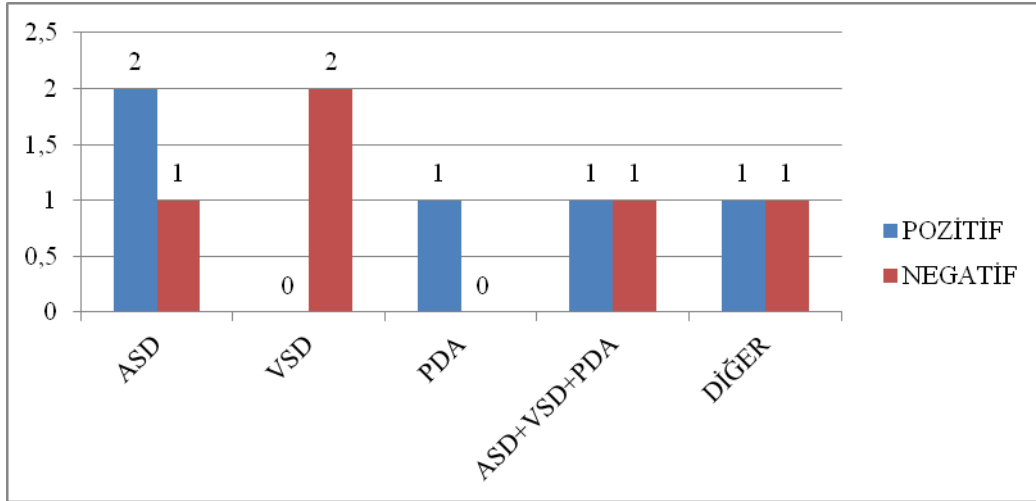
RSV enfeksiyonu gelişimi ile KKH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p = 0,219$ ) (Tablo XI).

Tablo XI: KKH'nın RSV Enfeksiyonu Gelişimine Etkisi

KKH	RSV Pozitif		RSV Negatif		Toplam		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<b>Var</b>	5	50,0	5	50,0	10	100	0,219
<b>Yok</b>	59	33,0	120	67,0	189	100	



Şekil XI: KKH'nın RSV Enfeksiyonu Gelişimine Etkisi



Şekil XII: KKH Nedenleri

### Evde yaşayan kişi sayısı:

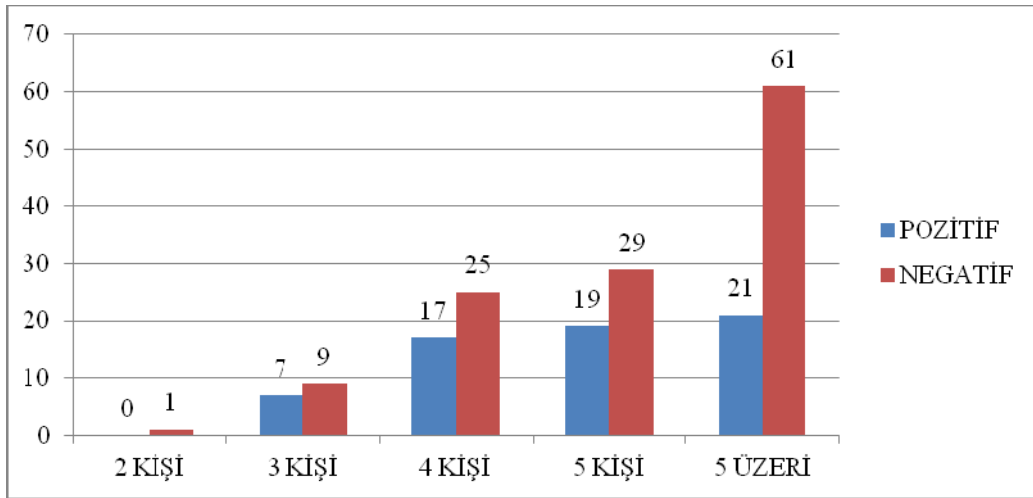
RSV enfeksiyonunun, evde yaşayan kişi sayısına göre sıklığı açısından araştırıldı. Toplam 189 hastanın %43,4'ü (82 olgu) 5 ve üzeri, %25,4'ü (48 olgu) 5 kişilik, %22,2'si (42 olgu) 4 kişilik, %8,5'i (16 olgu) 3 kişilik, %0,5'i (1 olgu) 2 kişilik aile üyesi idi.

RSV enfeksiyonu açısından ise 3 kişilik ailede %10,9 (7 olgu), 4 kişilik ailede %26,6 (17 olgu), 5 kişilik ailede %29,7 (19 olgu), 6 ve üzeri ailede %32,8 (21 olgu) RSV pozitif idi.

RSV enfeksiyonu pozitif olan hastaların %32,8'i (21 olgu) en az 6 kişilik aile üyesi olmasına rağmen RSV enfeksiyonu ile evde yaşayan kişi sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p = 0,265) (Tablo XII).

Tablo XII: Evde Yaşayan Kişi Sayısı - RSV Enfeksiyonu İlişkisi

Kişi Sayısı	RSV Pozitif		RSV Negatif		Toplam		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
2	0	0,0	1	100,0	1	100	0,265
3	7	43,8	9	56,2	16	100	
4	17	40,5	25	59,5	42	100	
5	19	39,6	29	60,4	48	100	
6 ve üzeri	21	25,6	61	74,4	82	100	



Şekil XIII: Evde Yaşayan Kişi Sayısı - RSV Enfeksiyonu İlişkisi

#### RSV Enfeksiyonu Risk Faktörleri:

RSV enfeksiyonunun evde çocuk bakıcısı olup olmadığına göre sıklığı araştırıldı. Hastalarımızın %3,7'sinin (7 olgu) çocuk bakıcısı mevcuttu, %96,3'ünün (181 olgu) bakımı annesi tarafından gerçekleştiriliyordu.

RSV enfeksiyonu saptanan hastalarımızın %3,1'inin (2 olgu) bakıcısı mevcut, %96,9'unun (62 olgu) bakımı annesi tarafından gerçekleştiriliyordu.

Çocuğun bakıcı tarafından bakılması ile RSV enfeksiyonu gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p = 0,558$ ) (Tablo XIII).

Sigara içiminin RSV enfeksiyonu gelişimine katkısı olup olmadığı araştırıldı. Hastalarımızın %53,4'ünün (101 olgu) evinde sigara içiliyor, %46,6'sının (88 olgu) evinde sigara içilmiyordu.

Evinde sigara içilen hastaların %48,4'ü (31 olgu) RSV pozitif, %51,6'sı (33 olgu) RSV negatif idi.

Evde sigara içiminin RSV enfeksiyonu gelişimine katkısı istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p = 0,324$ ) (Tablo XIII).

Evde kedi, köpek, kuş vb. hayvan beslemenin RSV enfeksiyonu gelişimine katkısı olup olmadığı araştırıldı.

Toplam 189 hastanın %19,6'sında (37 olgu) evinde hayvan besleniyor, %80,4'ünde (152 olgu) evinde hayvan beslenmiyordu.

Evinde hayvan beslenen hastalarımızın %20,3'ünde (13 olgu) RSV pozitif, %79,7'sinde (51 olgu) RSV negatif idi.

Evde hayvan beslemenin RSV enfeksiyonu gelişimine katkısı istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p = 0,855$ ) (Tablo XIII).

Çocuğun kreş eğitimi almasının RSV enfeksiyonu gelişimine katkısı araştırıldı.

Hastalarımızın %0,5'i (1 olgu) kreşe eğitimi alıyor, %99,5'i (188 olgu) kreş eğitimi almıyordu.

RSV enfeksiyonu saptanan hastalarımızın hiçbiri kreş eğitimi almıyordu. Çocuğun kreş eğitimi alması ile RSV enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p = 0,661$ ) (Tablo XIII).

Ailede alerji öyküsü olmasının, RSV enfeksiyonu gelişimine katkısının olup olmadığı araştırıldı.

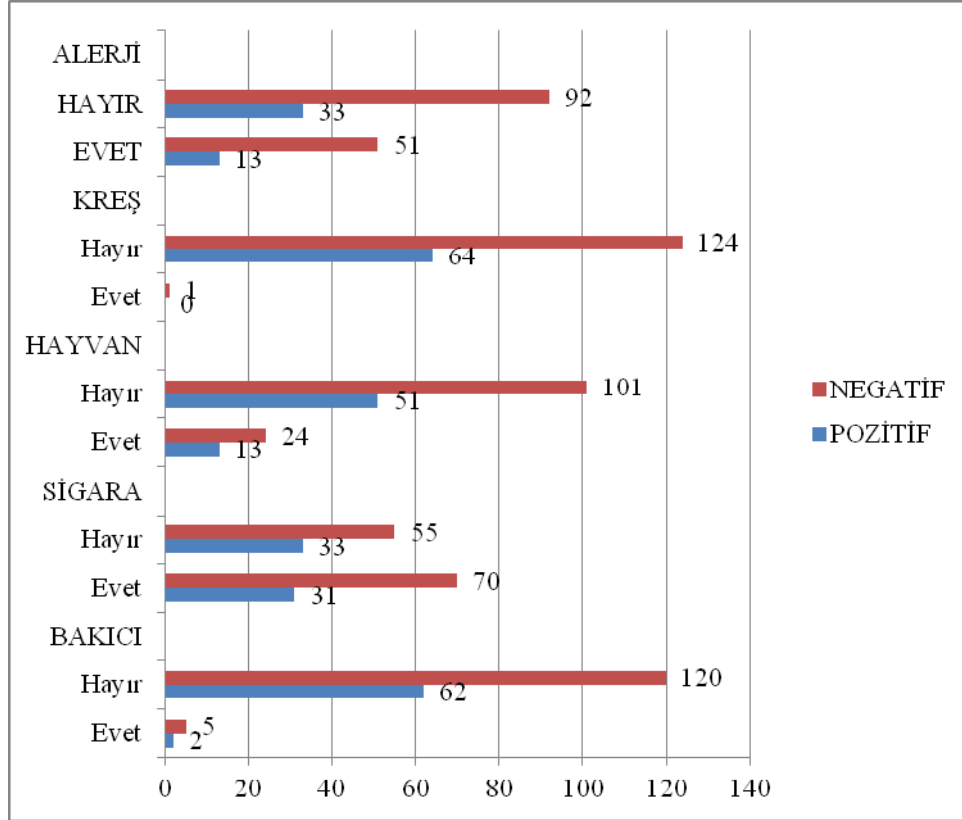
Hastalarımızın %24,3'ünde (46 olgu) alerji öyküsü mevcut, %75,7'sinde (143 olgu) alerji öyküsü mevcut değildi.

RSV enfeksiyonu saptanan hastalarımızın ise %20,3'ünde (13 olgu) alerji mevcut, %79,7'sinde (51 olgu) alerji mevcut değildi.

Ailede alerji öyküsünün RSV enfeksiyonu gelişimine katkısı, istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p = 0,356$ ) (Tablo XIII).

Tablo XIII: RSV Enfeksiyonu Risk Faktörleri

	RSV Pozitif		RSV Negatif		Toplam		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<b>BAKICI</b>							
<b>Var</b>	2	28,6	5	71,4	7	100	0,558
<b>Yok</b>	62	34,3	119	65,7	181	100	
<b>SİĞARA</b>							
<b>İçiliyor</b>	31	30,7	70	69,3	101	100	0,324
<b>İçilmiyor</b>	33	37,5	55	62,5	88	100	
<b>HAYVAN</b>							
<b>Bakılıyor</b>	13	35,1	24	64,9	37	100	0,855
<b>Bakılmıyor</b>	51	33,6	101	66,4	152	100	
<b>KREŞ</b>							
<b>Gidiyor</b>	0	0,0	1	100,0	1	100	0,661
<b>Gitmiyor</b>	64	34,0	124	66,0	188	100	
<b>ALERJİ</b>							
<b>Var</b>	13	28,3	33	71,7	46	100	0,356
<b>Yok</b>	51	35,7	92	64,3	143	100	



Şekil XIV: RSV Enfeksiyonu Risk Faktörleri

#### Annenin aldığı eğitim:

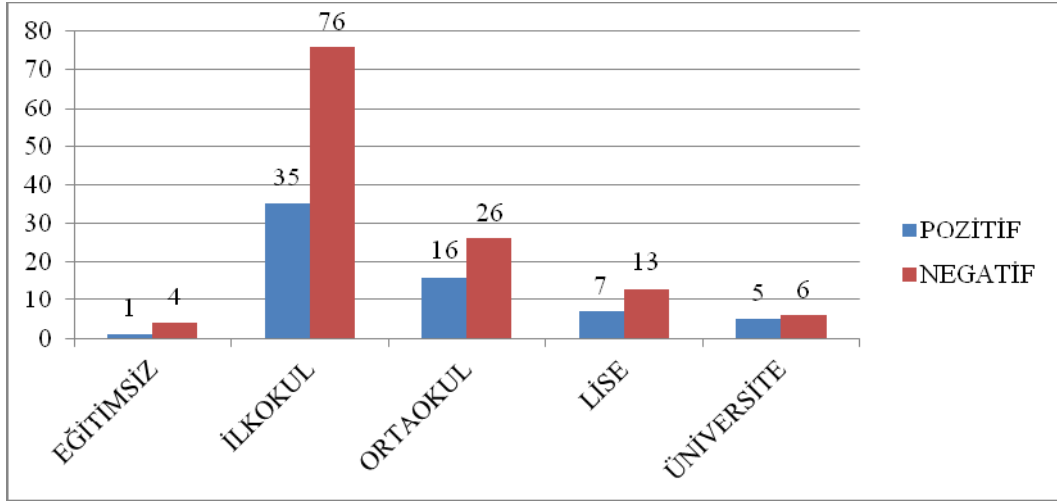
Annelerin eğitim seviyesinin RSV enfeksiyonu gelişimine katkısının olup olmadığı araştırıldı. Hastalarımızın annelerinin %2,6'sı (5 olgu) eğitimsiz, %58,7'si (110 olgu) ilkokul, %22,2'si (42 olgu) ortaokul, %10,6'sı (20 olgu) lise, %5,8'i (11 olgu) üniversite mezunu idi.

RSV enfeksiyonu saptanan hastalarımızın annelerinin eğitim seviyeleri ise, %1,6'sı (1 olgu) eğitimsiz, %54,7'si (35 olgu) ilkokul, %25'i (16 olgu) ortaokul, %10,9'u (7 olgu) lise, %7,8'i (5 olgu) üniversite mezunu idi.

RSV enfeksiyonu pozitif saptanan hastaların annelerinin %54,7'sinin (35 olgu) ilkokul mezunu olmasına rağmen, annenin aldığı eğitimin RSV enfeksiyonu gelişimine katkısı istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p = 0,790$ ) (Tablo XIV).

Tablo XIV: Anne Eğitimi-RSV Enfeksiyonu İlişkisi

Annenin Eğitim Durumu	RSV Pozitif		RSV Negatif		Toplam		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Eğitimsiz	1	20,0	4	80,0	5	100	0,790
İlkokul	35	31,5	76	68,5	111	100	
Ortaokul	16	38,1	26	61,9	42	100	
Lise	7	35,0	13	65,0	20	100	
Üniversite	5	45,5	6	54,5	11	100	



Şekil XV: Anne Eğitimi - RSV Enfeksiyonu İlişkisi

### Özgeçmişte Ek Hastalık Bulunması - I

Hastalarımızın daha öncesinde herhangi bir hastalık geçirmesinin RSV enfeksiyonu gelişmesi üzerine etkilerinin olup olmadığı araştırıldı.

Hastalarımızın %90,5'inin (171 olgu) özgeçmişinde nörolojik hastalık yok, %9,5'inin (18 olgu) özgeçmişinde nörolojik bir hastalık vardı. Bunlar hidrosefali, meningomyelose, menenjit, febril - afebril konvülsiyonlar, kraniosinostoz, dermal sinüs, intrakranial kanama, Dandy Walker Sendromu idi.

Özgeçmişinde nörolojik hastalık saptanan 18 hastanın %27,8'inde (5 olgu) RSV enfeksiyonu pozitif, %72,2'sinde (13 olgu) RSV enfeksiyonu negatifti.



Özgeçmişinde nörolojik hastalık bulunması ile RSV enfeksiyonu gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p = 0,386$ ) (Tablo XV).

189 hastanın %72'sinde (136 olgu) solunum sistemi hastalığı yok, %28'inde (53 olgu) solunum sistemi hastalığı vardı. Bunlar Respiratuar Distres Sendromu, Yenidoğanın geçici Takipnesi, Mekonyum Aspirasyon Sendromu, astım, pnömoni, bronşiolit, BPD, pnömotoraks, laringomalazi idi.

Özgeçmişlerinde solunum sistemi hastalığı olan 53 hastanın %30,2'sinde (16 olgu) RSV enfeksiyonu pozitif, %69,8'inde (37 olgu) RSV enfeksiyonu negatifti.

Özgeçmişinde solunum sistemi hastalığı bulunması ile RSV enfeksiyonu gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p = 0,505$ ) (Tablo XV).

Hastalarımızın %93,7'sinde (177 olgu) kardiovasküler sistem hastalığı yok, %6,3'ünde (12 olgu) kardiovasküler sistem hastalığı vardı. Bunlar ASD, VSD, PDA, Pulmoner stenoz, Mitril yetmezlik, Endokardial yastık defekti, Fallot tetralojisi idi.

Özgeçmişlerinde kardiovasküler sistem hastalığı olan 12 hastanın %41,7'sinde (5 olgu) RSV enfeksiyonu pozitif, %58,3'ünde (7 olgu) RSV enfeksiyonu negatifti.

Özgeçmişlerinde kardiovasküler sistem hastalığı bulunan hastalar ile RSV enfeksiyonu gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p = 0,544$ ) (Tablo XV).

Toplam 189 hastanın %92,6'sında (175 olgu) gastrointestinal sistem hastalığı yok, %7,4'ünde (14 olgu) gastrointestinal sistem hastalığı vardı. Bunlar Akut gastroenterit, Nekrotizan enterokolit, Özafagus atrezisi, Gastroşizis, Kistik fibrozis, Kolestaz, Hepatosplenomegali idi.

Özgeçmişlerinde gastrointestinal sistem hastalığı olan 14 hastanın %14,3'ünde (2 olgu) RSV enfeksiyonu pozitif, %85,7'sinde (12 olgu) RSV enfeksiyonu negatifti.

Özgeçmişinde gastrointestinal hastalığı bulunan hastalar ile RSV enfeksiyonu gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p=0,145$ ) (Tablo XV).

Toplam 189 hastanın %96,3'ünde (175 olgu) genitoüriner sistem hastalığı yok, %3,7'sinde (7 olgu) genitoüriner sistem hastalığı vardı. Bunlar idrar yolları enfeksiyonu ve polikistik böbrek idi.

Özgeçmişlerinde genitoüriner sistem hastalığı olan 7 hastanın %42,9'unda (3 olgu) RSV enfeksiyonu pozitif, %57,1'inde (4 olgu) RSV enfeksiyonu negatifti.

Özgeçmişinde genitoüriner sistem hastalığı bulunan hastalar ile RSV enfeksiyonu gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p = 0,690) (Tablo XV).

Hastalarımızın %98,9'unda (187 olgu) hematolojik sistem hastalığı yok, %1,1'inde (2 olgu) hematolojik sistem hastalığı vardı. Bunlar neonatal trombositopeni ve anemi idi.

Özgeçmişinde hematolojik sistem hastalığı olan 2 hastada da RSV enfeksiyonu negatifti.

Özgeçmişinde hematolojik sistem hastalığı bulunan hastalar ile RSV enfeksiyonu gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p = 0,550) (Tablo XV).

## **Özgeçmişte Ek Hastalık Bulunması - 2**

Hastalarımızın %97,4'ünde (184 olgu) endokrin sistem hastalığı yok, %2,6'sında (5 olgu) endokrin sistem hastalığı vardı. Bunlar hipotiroidi idi.

Endokrin sistem hastalığı olan 5 hastanın %60'ında (3 olgu) RSV enfeksiyonu pozitif, %40'ında (2 olgu) RSV enfeksiyonu negatifti.

Özgeçmişinde endokrin sistem hastalığı bulunması ile RSV enfeksiyonu gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p = 0,338) (Tablo XVI).

Hastalarımızın %97,9'unda (185 olgu) lökomotor sistem hastalığı yok, %2,1'inde (4 olgu) lökomotor sistem hastalığı vardı. Bunlar Pes ekinovarus, polidaktili ve doğumsal kalça çıkıklığı idi.

Özgeçmişlerinde lökomotor sistem hastalığı olan 4 hastanın %50'sinde (2 olgu) RSV enfeksiyonu pozitif, %50'sinde (2 olgu) RSV enfeksiyonu negatifti.

Özgeçmişte lökomotor sistem hastalığı bulunması ile RSV enfeksiyonu gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p = 0,605) (Tablo XVI).

Toplam 189 hastanın %98,4'ünde (186 olgu) Kulak-Burun-Boğaz (KBB) hastalığı yok, %1,6'sında (3 olgu) KBB hastalığı vardı. Bunlar yarık damak ve dudak, AOM idi.

Özgeçmişinde KBB hastalığı olan 3 hastanın hepsinde de RSV enfeksiyonu negatifti.

Özgeçmişinde KBB hastalığı bulunması ile RSV enfeksiyonu gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p = 0,552$ ) (Tablo XVI).

Toplam 189 hastanın %99,5'inde (188 olgu) dermatolojik bir hastalık yok, %0,5'inde (1 olgu) dermatolojik bir hastalık vardı. Bu hastamız Suçiçeği idi.

Özgeçmişinde dermatolojik bir hastalık olan hastamızda RSV enfeksiyonu negatifti.

Özgeçmişinde dermatolojik bir hastalık olması ile RSV enfeksiyonu gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p = 1$ ) (Tablo XVI).

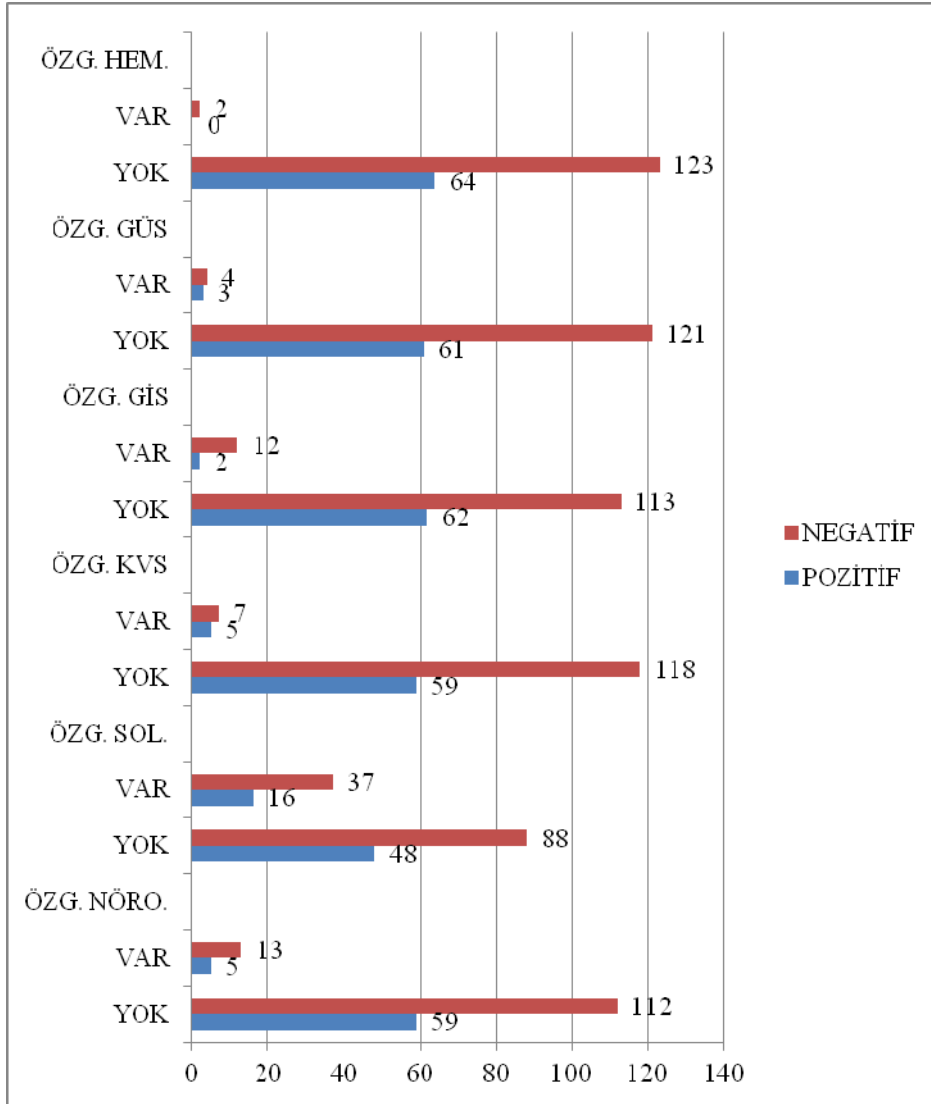
Toplam 189 hastanın %94,2'sinde (178 olgu) geçirilmiş cerrahi operasyon yok, %5,8'inde (11 olgu) geçirilmiş cerrahi operasyon vardı. Bunlar hidrosefali şanti, inguinal herni, ASD, Fallot tetralojisi, kraniosinostoz, gastrostomi, gastroşizis, yarık damak – dudak, dermal sinüs idi.

Özgeçmişlerinde geçirilmiş cerrahi operasyon bulunan 11 hastanın %36,4'ünde (4 olgu) RSV enfeksiyonu pozitif, %63,6'sında (7 olgu) RSV enfeksiyonu negatifti.

Özgeçmişinde cerrahi operasyon bulunması ile RSV enfeksiyonu geçirilmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p = 1$ ) (Tablo XVI).

Tablo XV: Özgeçmişte Ek Hastalık - 1

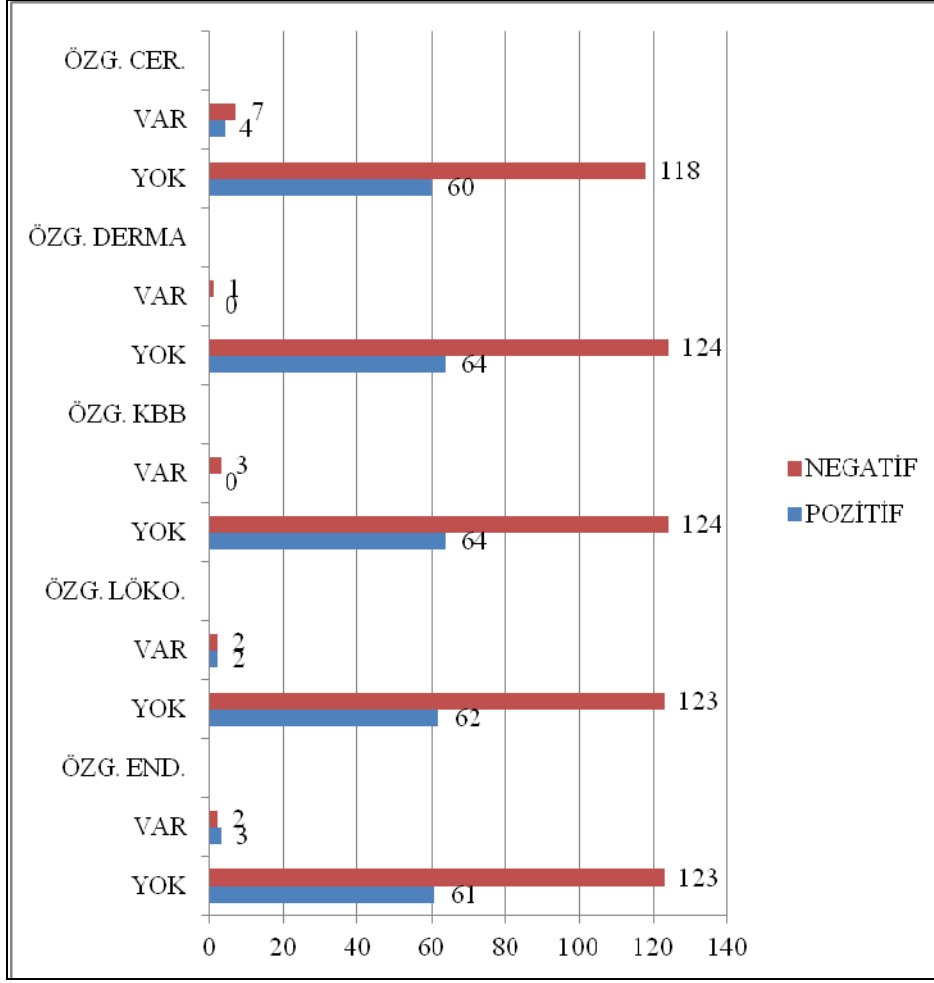
	RSV Pozitif		RSV Negatif		Toplam		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<b>ÖZGEÇMİŞ NÖROLOJİ</b>							
<b>Var</b>	5	27,8	13	72,2	18	100	0,386
<b>Yok</b>	59	34,5	112	65,5	171	100	
<b>ÖZGEÇMİŞ SOLUNUM</b>							
<b>Var</b>	16	30,2	37	69,8	53	100	0,505
<b>Yok</b>	48	35,3	88	64,7	171	100	
<b>ÖZGEÇMİŞ KVS</b>							
<b>Var</b>	5	41,7	7	58,3	12	100	0,544
<b>Yok</b>	59	33,3	118	66,7	177	100	
<b>ÖZGEÇMİŞ GİS</b>							
<b>Var</b>	2	14,3	12	85,7	14	100	0,145
<b>Yok</b>	62	35,4	113	64,6	175	100	
<b>ÖZGEÇMİŞ GÜS</b>							
<b>Var</b>	3	42,9	4	57,1	7	100	0,690
<b>Yok</b>	61	33,5	121	66,5	182	100	
<b>ÖZGEÇMİŞ HEMATOLOJİ</b>							
<b>Var</b>	0	0,0	2	100	2	100	0,550
<b>Yok</b>	64	34,2	123	65,8	187	100	



Şekil XVI: Özgeçmişte Ek Hastalık - 1

Tablo XVI: Özgeçmişte Ek Hastalık - 2

	RSV Pozitif		RSV Negatif		Toplam		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<b>ÖZGEÇMİŞ ENDOKRİN</b>							
<b>Var</b>	3	60	2	40	5	100	0,338
<b>Yok</b>	61	33,2	123	65,8	184	100	
<b>ÖZGEÇMİŞ LÖKOMOTOR</b>							
<b>Var</b>	2	50,0	2	50,0	4	100	0,605
<b>Yok</b>	62	33,5	123	66,5	185	100	
<b>ÖZGEÇMİŞ KBB</b>							
<b>Var</b>	0	0,0	3	100	3	100	0,552
<b>Yok</b>	64	34,4	122	65,6	186	100	
<b>ÖZGEÇMİŞ DERMATOLOJİ</b>							
<b>Var</b>	0	0,0	1	100	1	100	1,00
<b>Yok</b>	64	34,0	124	66,0	188	100	
<b>ÖZGEÇMİŞ CERRAHİ</b>							
<b>Var</b>	4	36,4	7	63,6	11	100	1,00
<b>Yok</b>	60	33,7	118	66,3	178	100	



Şekil XVII: Özgeçmişte Ek Hastalık - 2

### Fizik Muayene Bulguları:

Toplam 189 hastanın %73'ünde (138 olgu) ateş yok, %27'sinde (51 olgu) ateş vardı.

Yüksek ateşi olan 51 hastanın %23,5'inde (12 olgu) RSV enfeksiyonu pozitif, %76,5'inde (51 olgu) RSV enfeksiyonu negatifti.

RSV enfeksiyonu olan hastalarda ateşin olması istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p = 0,068$ ) (Tablo XVII).

Toplam 186 hastanın %66,1'inde (123 olgu) öksürük var, %33,9'sinde (63 olgu) öksürük yoktu.

Öksürük şikayeti olan 123 hastanın %35'inde (43 olgu) RSV enfeksiyonu pozitif, % 65'inde (80 olgu) RSV enfeksiyonu negatifti.

RSV enfeksiyonu olan hastalarda öksürük olması istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p = 0,825$ ) (Tablo XVII).

Toplam 189 hastanın %78,3'ünde (148 olgu) takipne var, %21,7'sinde (41 olgu) takipne yoktu.

Takipnesi olan 148 hastanın %35,1'inde (52 olgu) RSV enfeksiyonu pozitif, %64,9'unda (96 olgu) RSV enfeksiyonu negatifti.

RSV enfeksiyonu olan hastalarda takipnenin olması istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $P = 0,482$ ) (Tablo XVII).

Toplam 187 hastanın %56,1'inde (105 olgu) dispne var, %43,9'unda (82 olgu) dispne yoktu.

Dispnesi olan 105 hastanın %41'inde (43 olgu) RSV enfeksiyonu pozitif, %59'unda (62 olgu) RSV enfeksiyonu negatifti.

RSV enfeksiyonu olan hastalarda dispnenin olması istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p = 0,028$ ) (Tablo XVII).

Toplam 189 hastanın %61,4'ünde (116 olgu) retraksiyon var, %38,6'sında (73 olgu) retraksiyon yoktu.

Retraksiyonu olan 116 hastanın %38,8'inde (45 olgu) RSV enfeksiyonu pozitif, %61,2'sinde (71 olgu) RSV enfeksiyonu negatifti.

RSV enfeksiyonu pozitif olan hastalarda retraksiyonun olması istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p = 0,071$ ) (Tablo XVII).

Toplam 189 hastanın %0,5'inde (1 olgu) stridor var, %99,5'inde (187 olgu) stridor yoktu.

RSV enfeksiyonu olan hastaların hiçbirinde stridor yoktu.

RSV enfeksiyonu pozitif olan hastalarda stridorun olması istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p = 1,00$ ) (Tablo XVII).

Yatışı yapılan toplam 133 hastanın %33,1'inde (44 olgu) Posteroanterior akciğer grafisinde (PA AC ) pozitif bulgu var, %66,9'unda (89 olgu) yoktu.

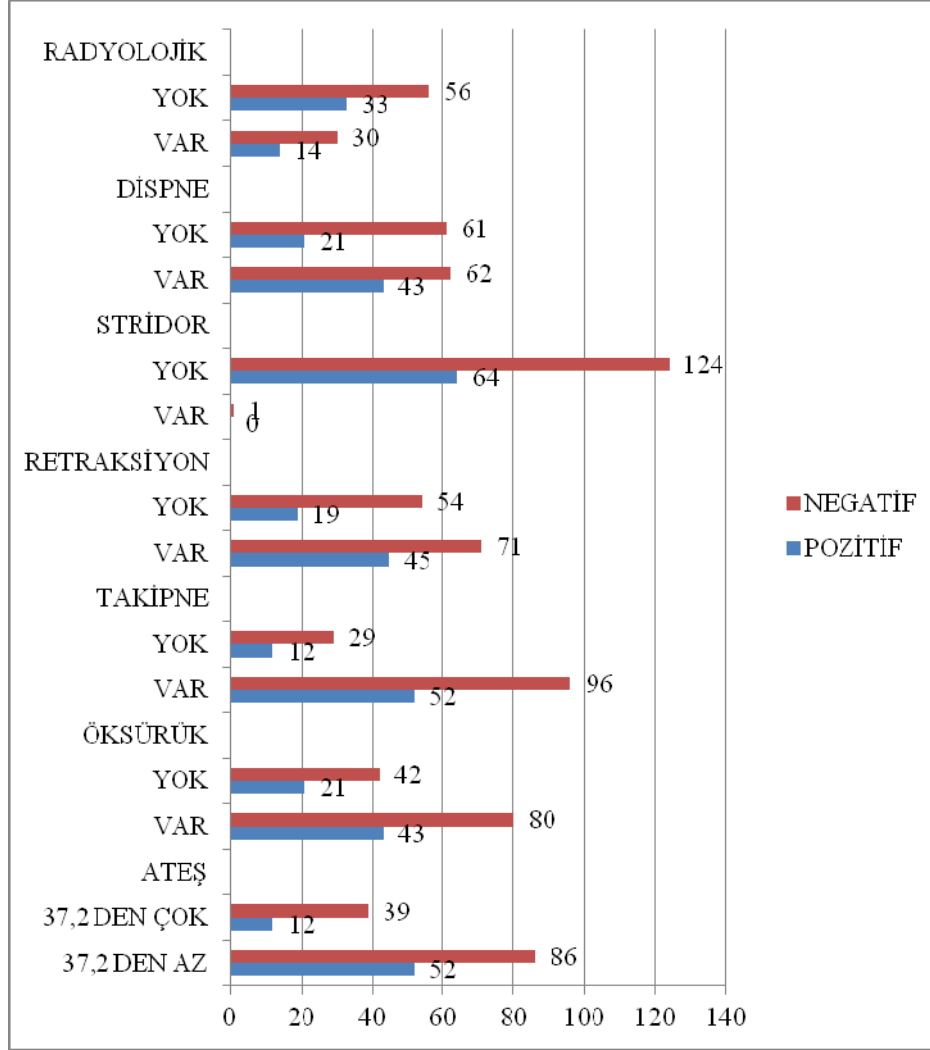
RSV enfeksiyonu pozitif olan yatan hastaların %29,8'inde (14 olgu) PA AC grafisinde pozitif bulgu var, %70,2'sinde (33 olgu) yoktu.

RSV enfeksiyonu saptanan hastalarda PA AC grafisinde pozitif bulgu olması istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p = 0,550$ ) (Tablo XVII).



Tablo XVII: Fizik Muayene - 1

	RSV Pozitif		RSV Negatif		Toplam		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<b>ATEŞ</b>							0,068
<b>37.2'den az</b>	52	37,7	86	62,3	138	100	
<b>37.2 ve üzeri</b>	12	23,5	39	76,5	51	100	
<b>ÖKSÜRÜK</b>							0,825
<b>Var</b>	43	35	80	65	123	100	
<b>Yok</b>	21	33,3	42	66,7	63	100	
<b>TAKİPNE</b>							0,482
<b>Var</b>	52	35,1	96	64,9	148	100	
<b>Yok</b>	12	29,3	29	70,7	41	100	
<b>DİSPNE</b>							0,028
<b>Var</b>	43	41	62	59	105	100	
<b>Yok</b>	21	25,6	61	74,4	82	100	
<b>RETRAKSİYON</b>							0,071
<b>Var</b>	45	38,8	71	61,2	116	100	
<b>Yok</b>	19	26	54	74	73	100	
<b>STRİDOR</b>							1,00
<b>Var</b>	0	0	1	100	1	100	
<b>Yok</b>	64	34	124	66	188	100	
<b>RADYOLOJİK GÖRÜNTÜ</b>							0,550
<b>Var</b>	14	31,8	30	68,2	44	100	
<b>Yok</b>	33	37,1	56	62,9	89	100	



Şekil XVIII: Fizik Muayene - 1

## Fizik Muayene - 2

Toplam 189 hastanın %46,6'sında (88 olgu) hışıltı var, %53,4'ünde (101 olgu) hışıltı yoktu.

Hışıltısı olan 88 hastanın %38,6'sında (34 olgu) RSV enfeksiyonu pozitif, %61,4'ünde (54 olgu) RSV enfeksiyonu negatifti.

RSV enfeksiyonu olan hastalarda hışıltının olması istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p = 0,195$ ) (Tablo XVIII).

Toplam 189 hastanın %2,1'inde (4 olgu) apne var, %97,9'unda (185 olgu) apne yoktu.

Apnesi olan hastaların %50'sinde (2 olgu) RSV enfeksiyonu pozitif, %50'sinde (2 olgu) RSV enfeksiyonu negatifti.

RSV enfeksiyonu pozitif saptanan hastalarda apnenin olması istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (P = 0,605) (Tablo XVIII).

Toplam 189 hastanın %7,4'ünde (14 olgu) siyanoz var, %92,6'sinde (175 olgu) siyanoz yoktu.

Siyanozu olan 14 hastanın %35,7'sinde (5 olgu) RSV enfeksiyonu pozitif, %64,3'ünde (9 olgu) RSV enfeksiyonu negatifti.

RSV enfeksiyonu saptanan hastalarda siyanozun olması istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p = 0,879) (Tablo XVIII).

Toplam 185 hastanın %77,3'ünde (143 olgu) ral var, %22,7'sinde (45 olgu) ral yoktu.

Dinlemekle ral duyulan 143 hastanın %37,8'inde (54 olgu) RSV enfeksiyonu pozitif, %62,2'sinde (89 olgu) RSV enfeksiyonu negatifti.

RSV enfeksiyonu saptanan hastalarda ral duyulması istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p = 0,095) (Tablo XVIII).

Toplam 185 hastanın %29,7'sinde (55 olgu) ronküs var, %70,3'ünde (130 olgu) ronküs yoktu.

Dinlemekle ronküs duyulan 55 hastanın %38,2'sinde (21 olgu) RSV enfeksiyonu pozitif, %61,8'inde (34 olgu) RSV enfeksiyonu negatifti.

RSV enfeksiyonu saptanan hastalarda ronküs duyulması istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p = 0,505) (Tablo XVIII).

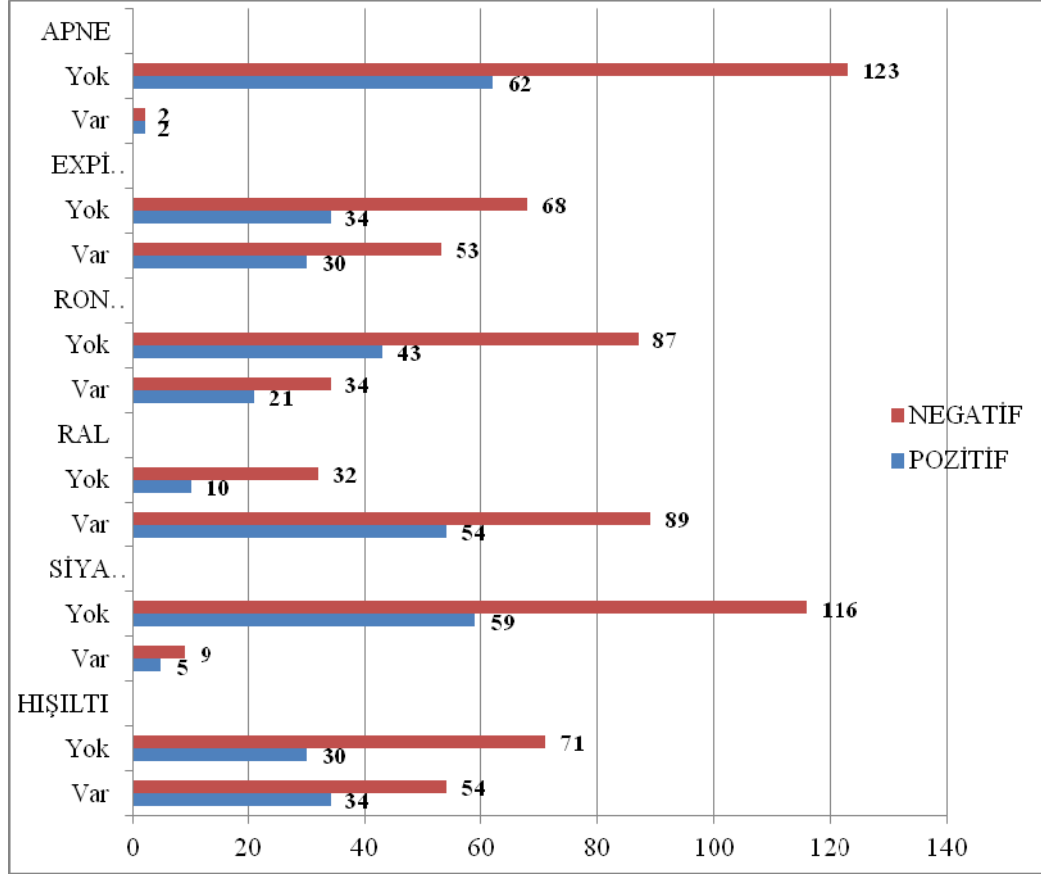
Toplam 185 hastanın %44,9'unda (83 olgu) ekspirasyonda uzama var, %55,1'inde (102 olgu) ekspirasyonda uzama yoktu.

Ekspirasyonda uzaması olan 83 hastanın %46,9'unda (30 olgu) RSV enfeksiyonu pozitif, %43,8'inde (53 olgu) RSV enfeksiyonu negatifti.

RSV enfeksiyonu olan hastalarda ekspirasyonda uzama olması istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p = 0,689) (Tablo XVIII).

Tablo XVIII: Fizik Muayene - 2

	RSV Pozitif		RSV Negatif		Toplam		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<b>HİŞİLTİ</b>							
<b>Var</b>	34	38,6	54	61,4	88	100	0,195
<b>Yok</b>	30	29,7	71	70,3	101	100	
<b>APNE</b>							
<b>Var</b>	2	50	2	50	4	100	0,605
<b>Yok</b>	62	33,5	123	66,5	185	100	
<b>SİYANOZ</b>							
<b>Var</b>	5	35,7	9	64,3	14	100	0,879
<b>Yok</b>	59	33,7	116	66,3	175	100	
<b>RAL</b>							
<b>Var</b>	54	37,8	89	62,2	143	100	0,095
<b>Yok</b>	10	23,8	32	76,2	42	100	
<b>RONKÜS</b>							
<b>Var</b>	21	38,2	34	61,8	55	100	0,505
<b>Yok</b>	43	33,1	87	66,9	130	100	
<b>EXPİRYUMDA UZAMA</b>							
<b>Var</b>	30	36,1	53	63,9	83	100	0,689
<b>Yok</b>	34	33,3	68	66,7	102	100	



Şekil XIX: Fizik Muayene - 2

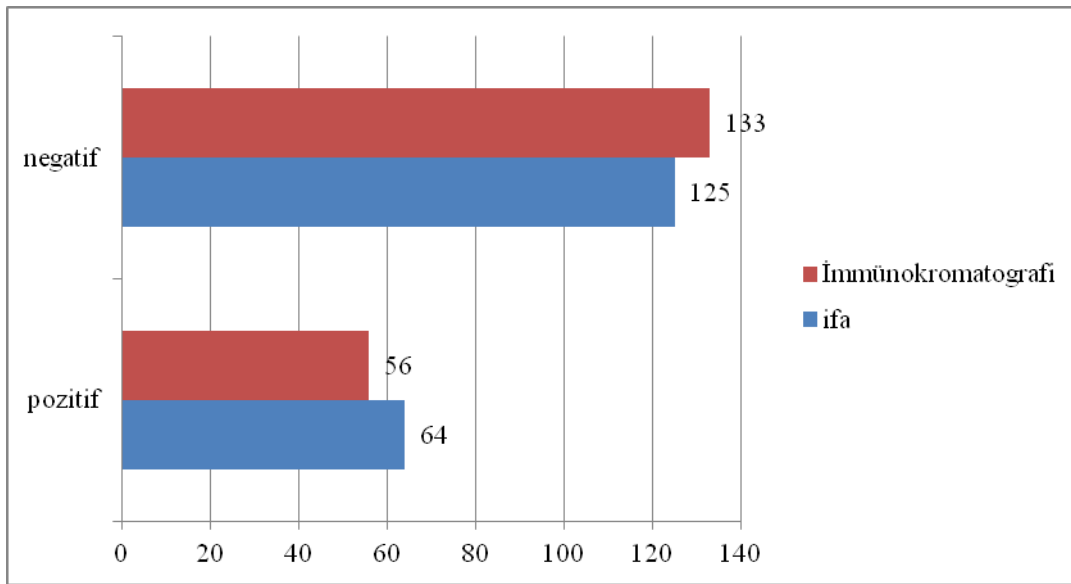
### Hastalarda İFA ve İmmünokromatografi yöntemi ile RSV pozitifliği

Hastanemize başvuran 189 hastanın %33,9'u (64 olgu) İFA tekniği, %29,6'sı (56 olgu) İmmünokromatografik yöntem tekniği ile pozitif saptandı.

İFA pozitif 64 hastanın 8 tanesi (%12,5) İmmünokromatografi yöntemi ile negatif saptandı. İFA tekniği ile İmmünokromatografi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p = 0,000$ ). Bu nedenle RSV pozitif hastalar olarak İFA pozitif olan hastalar ve hem İFA'da hem de İmmünokromatografi yönteminde pozitif olan hastalar olarak kabul edildi (Tablo XIX).

Tablo XIX : İFA ile İmmünokromatografi Yöntemi Karşılaştırması

		İFA		Toplam	p
		Pozitif	Negatif		
İmmünokromatografi	Pozitif	56	0	56	0,00
	Negatif	8	125	133	
Toplam		64	125	189	



Şekil XX: İFA ile İmmünokromatografi Yöntemi Karşılaştırması

#### RSV enfeksiyonu tanısı :

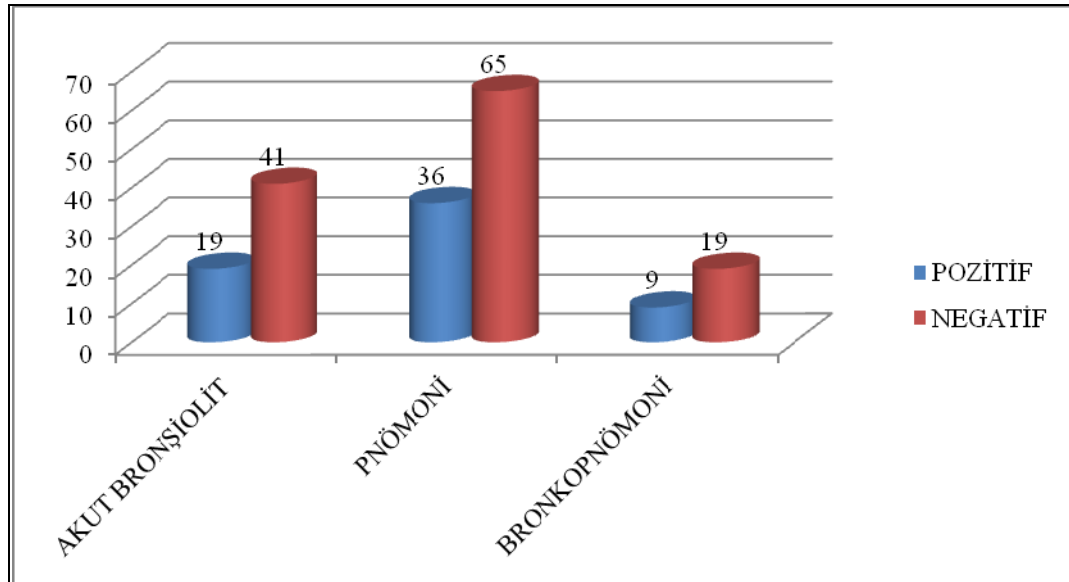
Çalışmaya dahil edilen toplam 189 hasta, aldığı ASYE tanısına göre 3 gruba ayrıldı. Hastalarımızın %31,7'si (60 olgu) A.bronşiyolit, %53,4'ü (101 olgu) Pnömoni, %14,8'i (27 olgu) A.bronkopnömoni tanısını aldı.

A.bronşiyolit olgularının %31,7'si (19 olgu) RSV pozitif, %68,3'ü (41 olgu) RSV negatif, Pnömoni olgularının %35,6'sı (36 olgu) RSV pozitif, %64,4'ü (65 olgu) RSV negatif, Bronkopnömoni olgularının %32,1'i (9 olgu) RSV pozitif, %67,9'u (19 olgu) RSV negatif idi. RSV pozitif 64 olgunun 36'sı Pnömoni tanısı aldı.

Sonuç olarak ASYE tanısı alan hastalarda RSV enfeksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p = 0,857) (Tablo XX).

Tablo XX: ASYE Tanıları

RSV Tanı	RSV Pozitif		RSV Negatif		Toplam		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
A.bronşiyolit	19	31.7	41	68.3	60	100	0,857
Pnömoni	36	35.6	65	64.4	101	100	
Bronkopnömoni	9	32.1	19	67.9	28	100	



Şekil XXI: ASYE Tanıları

#### ASYE skoru:

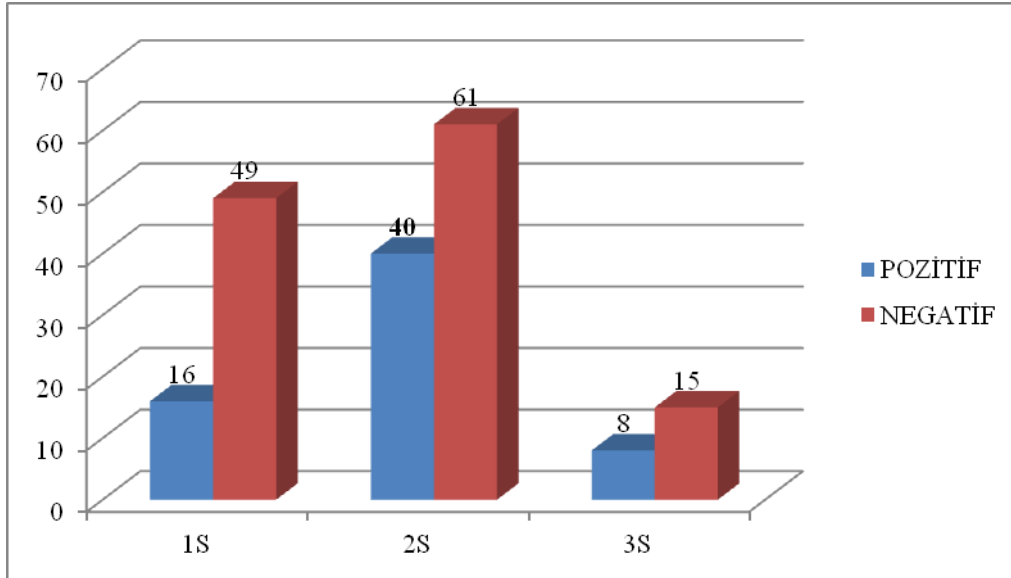
ASYE tanısı ile çalışmaya alınan 189 hasta, enfeksiyonun şiddetine göre 3 gruba ayrıldı. %34,4'ü (65 olgu) skor-1, %53,4'ü (101 olgu) skor-2, % 12,2'si(22 olgu) skor 3 idi.

Skor 1'deki 65 olgunun %24,6'sı (16 olgu) RSV pozitif, %75,4'ü (49 olgu) RSV negatif, skor 2'deki 101 olgunun %39,6'sı (40 olgu) RSV pozitif, %60,4'ü (61 olgu) RSV negatif, skor 3'deki 23 olgunun %34,8'i (8 olgu) RSV pozitif, %65,2'si (15 olgu) RSV negatif idi. RSV pozitif 65 olgudan 40 tanesi skor 2'de idi.

RSV pozitif olgularda enfeksiyonun şiddetine göre yapılan skorlama istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p = 0,137) (Tablo XXI).

Tablo XXI: ASYE Skoru

Skor	RSV Pozitif		RSV Negatif		Toplam		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Skor 1	16	24,6	49	75,4	65	100	0,550
Skor 2	40	39,6	61	60,4	101	100	
Skor 3	8	34,8	15	65,2	23	100	



Şekil XXII: ASYE Skoru

### Yatan hastalarda tedavi yöntemleri:

Çocuk hastalıkları servisi ve yoğun bakımında yatırılan 142 hastaya, klinik bulgularına göre 3 farklı tedavi yöntemi uygulandı. A.bronkopnömoni kliniği olan gruba antibiyotik ve salbutamol, pnömoni grubuna antibiyotik, bronşiyolit grubuna salbutamol verildi. Böylece yatırılarak takip edilen hastaların %42,3'ünde (60 olgu) Salbutamol ve antibiyotik; %46,5'inde (66 olgu) yalnızca antibiyotik; %11,3'ünde (16 olgu) yalnızca salbutamol kullanıldı.

Yatışı yapıp takip edilen hastalarda %46,5 (66 olgu) oranında en çok antibiyotik kullanımı oldu.



RSV enfeksiyonu pozitif saptanan hastalarda negatif olanlara göre tedavi şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,555$ ) (Tablo XXII).

Tablo XXII: RSV Enfeksiyonu - Tedavi Şekli İlişkisi

Tedavi şekli	RSV Pozitif		RSV Negatif		Toplam		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
AB+Salb.	25	41,7	35	58,3	60	100	0,555
AB	22	33,3	44	66,7	66	100	
Salb.	7	43,8	9	56,3	16	100	

### Tedavi Şeklinin İyileşme Süresine Etkisi

Yatışı yapılarak takip edilen 142 hastanın tedavi şekline göre iyileşme süreleri karşılaştırıldı. Hastalarımızın iyileşme süreleri 3 grupta toplandı. 1. Grup 1-3 gün içinde iyileşenler, 2. Grup 4-10 gün içinde iyileşenler, 3. Grup 11 gün ve üzerinde iyileşenlerdi.

Her 3 grupta da en çok antibiyotik kullanımı oldu. 1-3 gün içinde iyileşen hastalarımızın %38,9'u (14 olgu) antibiyotikle salbutamolü, %41,7'si (7 olgu) antibiyotiği, %19,4'ü salbutamolü kullandı.

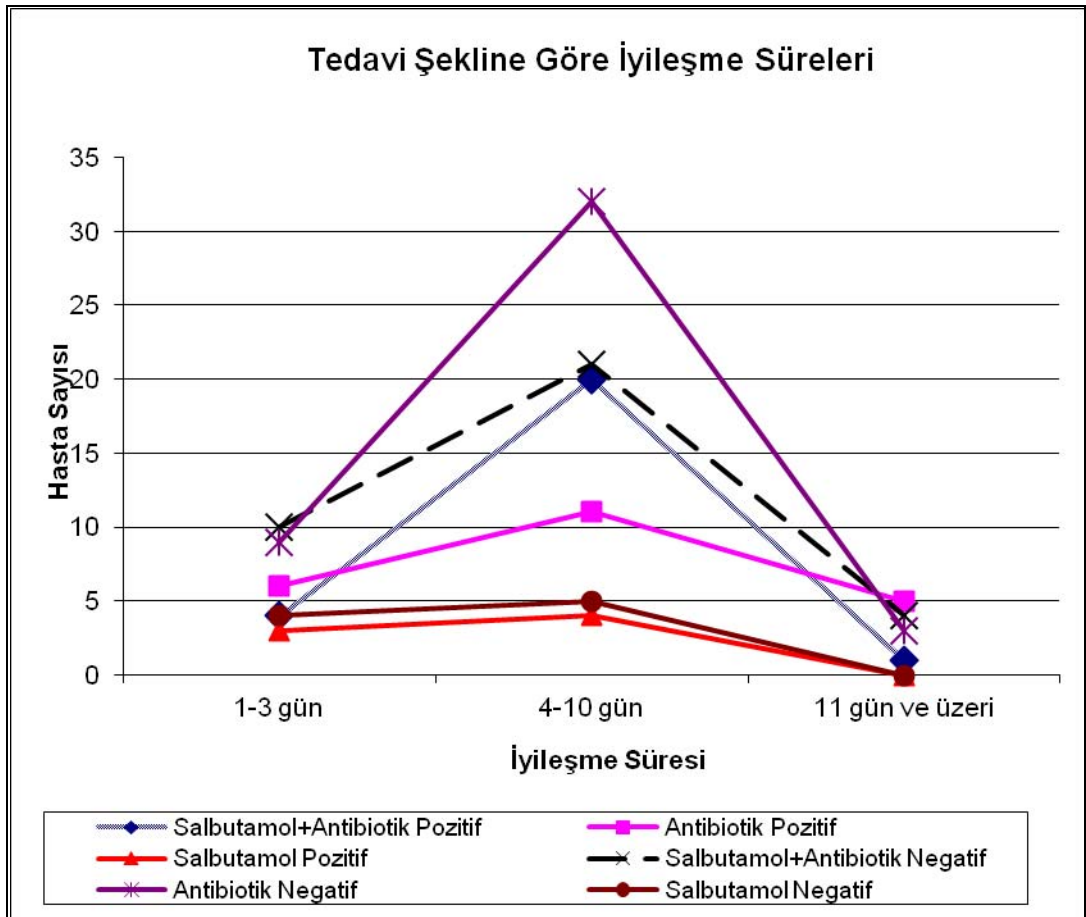
4-10 günde iyileşen hastalarımızın %44,1'i (41 olgu) antibiyotikle salbutamolü, %46,2'si (43 olgu) antibiyotiği, %9,7'si salbutamolü kullandı.

11 gün ve üzerinde iyileşen hastalarımızın %38,5'i (5 olgu) antibiyotikle salbutamolü, %61,5'i antibiyotiği kullandı. Bu grupta salbutamol kullanan olmadı.

Uygulanan tedavi şekli, her 3 grup hasta arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p = 0.304$ ) (Tablo XXIII).

Tablo XXIII: Tedavi Şeklinin İyileşme Süresine Etkisi

İyileşme süresi	AB+Salb		AB		Salb.		Toplam		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
1-3 gün	14	38,9	15	41,7	7	19,4	36	100	0,304
4-10 gün	41	44,1	43	46,2	9	9,7	93	100	
11 ve üzeri	5	38,5	8	61,5	0	0,0	13	100	



Şekil XXIII: RSV Enfeksiyonunun Tedavi Şekli ile İyileşme Süresine Etkisi

Şekil XXIII'teki grafikte de görüldüğü gibi her üç grupta da, RSV pozitif ve negatif hastalara uygulanan 3 değişik tedavi yöntemi, iyileşme süreleri üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır.

## TARTIŞMA

ASYE, dünyada çocuklar arasında görülen, yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip olan majör enfeksiyonlardan birisidir. Bu enfeksiyonlar, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, özellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda her yıl en az 4 milyon çocuğun ölümünden sorumlu tutulmaktadır (112, 113).

ASYE'na neden olan enfeksiyon etkenleri yaşa göre farklılık gösterir. Çocuklarda ASYE'ye sıklıkla virüsler yol açmaktadır. RSV, bebek ve küçük çocuklarda ASYE'nin en yaygın nedenidir. RSV'ye bağlı ASYE genellikle kendiliğinden iyileşme göstermekte ve normal bebeklerde nadiren ölüme neden olmaktadır. Ancak konjenital kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, immün yetmezlik, hipoksi, 6 haftalıktan küçük olma ve prematürite gibi risk faktörlerine sahip olan bebek ve çocuklarda ciddi hastalık ve ölüm oranları yükselmektedir (112, 114).

Fakat günümüzde çocuklardaki RSV enfeksiyonunu önleyen etkili ve güvenilir bir aşı yoktur. Kanıtlanmış hiçbir tedavi yöntemi de bulunmamaktadır. RSV'ye karşı koruyucu önlemler (Palivizumab dahil) çok pahalıdır, bu nedenle yalnızca yüksek riskli çocuklarda kullanılması önerilmektedir (95, 115).

ASYE'ye yol açan 200'ün üzerinde virüs bulunmaktadır. Bu nedenle bu tür enfeksiyonlarda, viral etiyolojik tanı uygulaması uzun süre rutin olarak kullanılamamıştır.

Ancak özellikle küçük çocuklarda ASYE'nin en sık etkeninin virüsler olması, yüksek riskli çocuklarda RSV'ye bağlı ASYE'den korumak amaçlı palivizumab kullanımının uygun görülmesi ve gereksiz antibiyotik kullanımının engellenmesi amacıyla hızlı viral testler günümüzde önem kazanmıştır.

Biz çalışmamızda RSV'ye bağlı ASYE'nin epidemiyolojik araştırmasını yaparken, hızlı tanı yöntemlerinden İFA ve İmmünokromatografik yöntemin tanı koymadaki etkinliğini de karşılaştırdık.

RSV (+) olgularımızın % 71,9'u erkek, % 28,1'i kız idi. Arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p = 0,015$ ). RSV enfeksiyonunun erkeklerde daha çok görüldüğü bilinmektedir. Bunun nedeni bilinmemesine rağmen, erkek bebeklerin hava yollarının daha dar olması sorumlu tutulmuştur (26-52). Çalışmamızın

sonuçlarına göre de RSV enfeksiyonu pozitif saptanan hastalar erkek çoğunlukta idi.

RSV ile reenfeksiyonlar her yaşta görülmesine rağmen, primer enfeksiyon 2 yaşın altında görülür ve %40 vakada alt solunum yollarına ilerleyerek bronşiyolit ve pnömoniye neden olur (26).

Ankara Dışkapı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Servisinde 1999 ve 2000 yıllarında yapılan bir çalışmada ,Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılan 109 hastanın 20'sinde (kültür alınanların %57,1'i ve tüm ASYE'lu hastaların %18,3'ü) RSV izole edilmiş (116).

Çalışmamızda 2 yaşın altındaki ASYE bulguları bulunan çocuklarda, yaş gruplarına göre RSV (+) olgularımıza bakıldığında ise, RSV pozitif 64 hastanın 43'ü (%67,2) 0-6 aylık yaş grubunda idi. 0-1 aylık yaş grubunda ise 15 hastanın 8'i (%12,5) RSV pozitif idi ( $p = 0,023$ ). Yenidoğan döneminde ve özellikle ilk 6 aylık yaş grubunda bulunan ASYE tanıılı hastalarda, viral ajanlardan RSV'ü göz önünde bulundurmak gerekmektedir.

RSV enfeksiyonu tüm dünyada mevsimsel dağılım gösterir. Bu dağılım ülkeden ülkeye değişiklik gösterir. Ilıman iklimlerde kış mevsiminde, tropikal iklimlerde ise yağmurlu dönemlerde daha sık görülmektedir (116,117).

Ülkemizde epidemiler en fazla kışın ve ilkbaharın erken dönemlerinde olmuştur (112,118-120).

İstanbul'da yapılan bir çalışmada RSV'ye bağlı ASYE olguları en çok Ocak ayında görülmüş ve giderek azalarak Nisan ayında en düşük orana inmiştir (112). Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Akut bronşiyolitli olguların % 88'i Kasım - Nisan ayları arasında hastaneye getirilmişlerdir (121,122). Bursa'da yapılan bir başka çalışmada ise RSV'ye bağlı Akut bronşiyolitli olguların % 92'sinin Ekim-Nisan ayları arasında hastaneye getirildiği bildirilmiş ve epideminin yaklaşık 7 ay kadar sürdüğü gözlenmiştir (121,123). Beşer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise RSV bronşiyoliti, ağırlıklı olarak kış ve ilkbaharda, özellikle de Aralık ve Nisan aylarında, diğer aylara göre daha sık görülmüştür (121). Aliefendioğlu ve arkadaşlarının yaptıkları, RSV'ye bağlı

ASYE olan yenidoğanların değerlendirildiği bir başka çalışmada ise, RSV'ye bağlı ASYE en çok Ocak - Nisan aylarında görülmüştür (116).

Dünya'da yapılan çalışmalardan biri Tayland'da 2 ayrı şehirde 2003-2007 yıllarında yapılmış çok merkezli bir çalışmadır. Bu çalışmada, RSV'ye bağlı ASYE Haziran-Ekim ayları arasında tespit edilmiştir (115). Diğer dünya ülkelerinden Rusya'da yapılan bir başka çalışmada, RSV'ye bağlı ASYE Finlandiya, İsveç ve Norveç gibi kuzey yarımküre ülkelerinde olduğu gibi Mart-Nisan ayları arasında daha sık görülmüştür (124).

Bizim çalışmamızda ise, RSV'ye bağlı ASYE en yüksek oranda Ocak ayında görülmüş olup, Haziran ayına kadar azalarak devam etmiştir ( $p = 0,00$ ). Böylece kış (Aralık, Ocak, Şubat) ve ilkbahar (Mart, Nisan, Mayıs) başlangıcında, ASYE tanılı iki yaş altı çocuklarda, etken olarak virüsleri ve özellikle RSV'ü akılda tutmak gerekmektedir.

RSV için yüksek risk oluşturan durumlar arasında; erkek cinsiyet, 6 haftalıktan küçük olma, gestasyonel yaşı 36 haftadan küçük olması (prematürel), anne sütü alamama, anneden geçen antikörlerin düşük düzeyde olması, kış ayları (özellikle toplu yaşamaya bağlı), günlük bakım yetersizliği, düşük sosyoekonomik durum, beslenme yetersizliği, kalabalık yaşam koşulları, sigara dumanına maruziyet (pasif içicilik) ve bakıcı tarafından yetiştirilme sayılabilir (3-56).

İstanbul'da Hatipoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çalışmaya alınan hastaların %21,3'ü prematüre imiş ve bunların hepsinde RSV enfeksiyonu pozitif saptanmış. Çalışmalarında RSV pozitif saptanan hastaların ebeveynleri daha yaşlı ve kardeş sayıları da daha fazla bulunmuş. Ayrıca prematüre, KKH ve/veya Trizomi 21 öyküsü olan hastaların olmayanlara göre yatış süreleri daha uzun saptanmış (112).

Kenya'da RSV enfeksiyonlarına zemin hazırlayan risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada, ailedeki çocukların sayısının daha çok olması ve özellikle 6 yaş altı kardeş sayısının çok bulunması RSV'ye bağlı ASYE riskini arttırmış. Kronik malnütrisyon, evde 2 veya daha fazla sigara içenin olması, kerpiç bir evde yaşanması, yemek pişirme aracı olarak yakacak odun kullanılması ve çok çocuklu bir ailede yaşamak RSV'ye bağlı ASYE riskini arttıran faktörler

olarak bulunmuş. Orta gelirli bir yaşam, bir hizmetliye sahip olmak, alafranga tuvalet, temel geçim kaynağı sağlayan profesyonel bir iş ya da en az üniversite mezunu olmak ise riski azaltan faktörler olarak saptanmıştır (125).

RSV enfeksiyonunun erkeklerde daha çok görüldüğü bilinmektedir. Bunun nedeni bilinmemesine rağmen, erkek bebeklerin hava yollarının daha dar olması sorumlu tutulmuştur (26-52). Afyonkarahisar'da yaptığımız çalışmada ise, 189 hastanın demografik özellikleri incelendi. Cinsiyet açısından bakıldığında genel hasta grubumuzun %59,8'i (113 olgu) erkek, %40,2'si (76 olgu) kız idi. RSV enfeksiyonu saptanan hastalarımızın %71,9'u (46 olgu) erkek, %28,1'i (18 olgu) kız idi. Çalışmamızda iki yaş altı çocuklarda ASYE'na en sık erkek çocuklar maruz kaldı ve RSV enfeksiyonu da erkek çocuklarda kız çocuklara oranla daha sık olarak saptandı.

Prematür doğum RSV enfeksiyonu açısından bir risk faktörüdür (3-56). Oysa biz yaptığımız çalışmada RSV enfeksiyonu ile prematürelilik arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Çalışma dışı bıraktığımız hasta gruplarından birisi de, yüksek risk grubunda bulunduğu için proflaktik ajan (Palivizumab vb.) alan hastalar idi. Bu nedenle biz hastalarımızın doğumdaki gestasyon haftası ve prematürelilik ile RSV enfeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

BPD ve KKH özellikle Pulmoner Hipertansiyonun da eşlik etmiş olabileceği siyanotik KKH'ı RSV enfeksiyonu için yüksek risk grubu olarak belirlenmiştir (95). Oysa yaptığımız çalışmada BPD ve KKH ile RSV enfeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Proflaktik ajan alan hastaları çalışma dışı bıraktığımız için BPD ve KKH gibi yüksek riskli hastaları çalışmamıza alamadık. Bu nedenle BPD ve KKH'ı olan hastalarla RSV enfeksiyonu arasında bir ilişki saptamadık.

Yaştan ve kişiden bağımsız genel risk faktörleri de vardır. Bunlar düşük sosyoekonomik durum, kalabalık yaşam ortamları, anne sütüyle beslenememe veya az beslenme, çevrede sigara içimi, ailede astım veya atopi öyküsü şeklindedir (4).

Evdeki oda sayısı, evin ısınma yöntemi (özellikle odun sobası kullanımı), evde yaşayan kişi sayısı (kalabalık ortam) RSV enfeksiyonu için risk oluşturan nedenlerden bazılarıdır (125).

Çalışmamızda RSV pozitif saptanan 64 olgunun % 57,8'i (37 olgu) 4 odalı evde oturmasına rağmen, oda sayısı ile RSV enfeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p = 0,830$ ).

Evin ısınmasında odun sobası kullanımının RSV enfeksiyonu için risk faktörü olduğu biliniyor (125). Ancak çalışma bölgemizde RSV enfeksiyonu ile evin ısınma yöntemi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p = 0,777$ ). Afyonkarahisar bölgesinde odun sobası kullanımı yok denecek kadar azdır, bu nedenle sonuçlarımız anlamlı çıkmamış olabilir.

Kalabalık ortamda yaşayan ve evde büyük kardeşi olan süt çocukları, daha sık ve daha fazla viral yüke maruz kalmaları nedeniyle risk altındadırlar (112-123). Özellikle kalabalık aile yapısında 5 yaş altı çocuk sayısının fazla olması, RSV'ün bulaşmasına zemin hazırladığı için riski bir kat daha arttırmaktadır (125).

İstanbul'da Beşer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kardeş sayısı üç ya da üçten fazla olanlarda RSV pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı ( $p = 0,000$ ) (121).

Çalışmamızda RSV pozitif 64 hastanın %32,8'i (21 olgu) 6 ve daha fazla kişinin yaşadığı evde kalmasına rağmen, RSV enfeksiyonu ile kalabalık aile yapısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p = 0,268$ ).

Pasif sigara içimine maruz kalmanın alt solunum yolu enfeksiyonları için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (112). Sigara içilen ortamlarda sigara dumanında bulunan toksik ürünler ASYE'na yatkınlığı arttırmaktadır. Oysa bizim çalışmamızda ailesinde sigara kullanılan iki yaş altı çocuklarda RSV enfeksiyonu, sigara kullanılmayan ailelerin çocukları ile farklı saptanmadı ( $p = 0,324$ ).

Çocuğun bakıcı tarafından bakılması ve kreş eğitimi alması RSV enfeksiyonu açısından risk grubunu oluşturmaktadır (3-56-125). Kreşte aynı yaş grubunda çocuk sayısının çok olması, ortak kullanım alanlarında hijyene dikkat edilememesi, kapalı ortamda yaşanması nedeniyle RSV'ün bulaşması daha kolay olmaktadır.

İstanbul'da Beşer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anne bakımı alan ve almayanlar arasında RSV pozitifliği bakımından istatistiksel anlamlı fark yoktu (121).



Çalışmamızda da gerek çocuğun bakıcısı tarafından bakımı gerekse kreş eğitimi alması ile RSV enfeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Sırasıyla  $p = 0,558$  ve  $p = 1,00$  ).

Respiratuar virüslerin neden olduğu klinik tablolar arasında net ayırım yapılamasa da, RSV enfeksiyonlu bebeklerin İnfluenza ve Adenovirüs ile enfekte olanlardan daha çok alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları, daha az ateş gösterdikleri bildirilmiştir. Yüksek ateş RSV ve parainfluenza enfeksiyonlarından çok, influenza ve adenovirüs enfeksiyonlarında görülmektedir (26).

Çalışmamızda da RSV (+) ve RSV (-) ASYE'li hastalar arasında ateş, öksürük, burun akıntısı gibi semptomlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p = 0,068$ ).

Alt solunum yolları enfeksiyonlarına neden olan ajanların, fizik muayene bulgularıyla birbirinden ayırt edilemeyeceği bilinmektedir (67). Hastaların fizik muayenesinde dispne, takipne, interkostal ve subkostal retraksiyonlar, ral, ronküs, hışıltı vardır (2,26,72).

İstanbul'da Beşer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada üst solunum yolu fizik muayene bulgularından boğaz kızarıklığı, postnasal akıntı ve AOM RSV pozitif olgularda daha sık saptanmışken, tonsil kızarıklığı ve konjunktiva kızarıklığı açısından RSV(+) ve RSV(-) olgular arasında fark saptanmamıştır. Alt solunum yolu fizik muayene bulgularından takipne ve sibilan rallerin varlığı ile RSV pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, dispne ve krepitan rallerin varlığı ile RSV pozitifliği arasında anlamlı fark bulunmamıştır (112).

Bizim çalışmamızda da RSV(+) ve RSV(-) vakalar arasında farenks hiperemisi, takipne, ral, ronküs, ekspiryumda uzama, hışıltı, retraksiyon, apne, siyanoz, arasında anlamlı fark saptanmadı. Fizik muayene bulgusu olarak yalnızca dispnesi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde RSV (+)'liği görüldü ( $p = 0,028$ ). Retraksiyonda ise anlamlıya yakın bir oranda RSV pozitifliği saptandı ( $p = 0,071$ ).

RSV enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında rutin olarak kullanılan yöntemler; hücre kültüründe virüsün izolasyonu, direkt veya indirekt floresan antikor yöntemi, enzim immünassay ile hızlı antijen saptama testleri,

immünokromatografik test ile antijen tayini, serolojik yöntemler ve PCR yöntemidir. Klasik hücre kültürüne alternatif olarak hızlı kültür tekniği olarak shell-vial hücre kültürü geliştirilmiştir ve son yıllarda moleküler tekniklerin kullanımı ile ilgili araştırmalar sürmektedir (33-42).

2005 yılında Kanada Calgary Üniversitesinde yapılan bir çalışmada RSV Respi-Strip (RSV-RS) (İmmünokromatografik Yöntem) testi ile Direk Floresan Antikor (DFA) testleri karşılaştırılmış. DFA burada altın standart olarak kabul edilmiştir. Toplam 236 hastadan çalışılan örneklerden 115 (%49) tanesi RSV-DFA testi ile pozitif saptanmış. Bunlardan 106 tanesi (%45) RSV-RS testi ile pozitif saptanmıştır. (Hassasiyet %92; %95'lik CI, %86-%96) RSV-RS, DFA'nın negatif sonuç verdiği 2 hasta için pozitif sonuç vermiştir. (Spesifite, %98; %95'lik CI, %94-%100) RSV-RS için pozitif ve negatif olasılık oranları sırasıyla 46 ve 0.08 olmuştur. Genel diagnostik etkinlik %95 olmuştur (126).

Çukurova Bölgesinde Yarkın ve arkadaşlarının yürüttüğü başka bir çalışmada ASYE olan 2 yaş altındaki 81 çocuğun 20'sinde (%24,7) RSV IgM ELISA ile RSV tespit etmişlerdir (113).

Diğer ülkelerdeki çalışmalar RSV açısından değerlendirildiğinde ise, El Salvador'da Zeleya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ASYE nedeniyle hospitalize edilen 12 ay altındaki 42 çocuğun 32'sinde (%76) DFA ile RSV enfeksiyonu saptanmıştır (127).

İsveç'ten Eriksson ve arkadaşları, bronşiyolit ve bronkopnömoni geçirmekte olan 135 çocuğun 89'unda (%66) DFA ile RSV tanısı koymuşlardır (110).

Japonya'da Kuroiwa ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada 8 gün-9 yaş arasında alt ve üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları mevcut olan 102 çocuğun 66'sında (%64,7) immünokromatografik yöntemle RSV antijeni pozitif saptanmıştır (128).

ABD'de 2004 yılında Aldous ve arkadaşlarının yapmış oldukları diğer bir çalışmada ise 15 gün-6 yaş arasında üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu bulgularıyla başvuran 310 çocukta immünokromatografik yöntemle RSV antijeni araştırılmış olup bunlardan 102 olgu (%32,9) pozitif saptanmıştır (129).

Bizim çalışmamızda da Çukurova'dan Yarkın ve arkadaşları ve ABD'den Aldous ve arkadaşları ile uyumlu olarak İFA tekniği ile 189 hastanın 64'ü

(%33,9), İmmünokromatografi Yöntemi ile 189 hastanın 56'sı (%29,6) RSV pozitif saptandı. Sonuçlarımızda her iki teknikle de RSV pozitifliği El-Salvador'dan Zeleya, İsveç'ten Eriksson ve Japonya'da Kuroiwa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarından daha az bulundu. İmmünokromatografi yönteminde pozitif saptanan tüm hastalar İFA tekniğinde de pozitif saptandı. Bu nedenle İFA tekniği çalışmamızda gold standart olarak kabul edilirse, İmmünokromatografik yöntemin spesifitesi %100 (%94-%100), sensitivitesi %88 (%86-%96), genel diagnostik oranı ise %96 olarak saptandı. Sonuçlarımız Kanada'dan Gregson ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu bulundu.

RSV-RS (İmmünokromatografi yöntemi) tetkiki pediatrik hastalardan alınmış örneklerdeki RSV enfeksiyonlarını saptamak için hızlı bir yöntem olarak kullanılabilir. Uygulaması teknik olarak kolaydır. Çalışan kişinin özel bir eğitim almasına gerek yoktur. 20-25 dakika gibi kısa sürede sonuç alınır. Özellikle acil koşullarda tedavimizi yönlendirmek, gereksiz antibiyotik kullanımını önlemek amacıyla kullanımı uygundur. Ayrıca çalışmamızda İFA tekniğinde bir slayt 10 hasta örneği içermektedir. Acil olmayan koşullarda olsa da, bir günde 10'dan daha az sayıda örnek test edileceğinde, RSV-RS (İmmünokromatografi) testi İFA'dan daha hızlı sonuç vermektedir.

RSV'e bağlı ASYE'da tedavi semptomatiktir. Ancak yoğun bakımda ventilatör tedavisi alan ve yüksek riskli hastalara Ribavirin uygulanmaktadır (67).

Biz de yatan hastalarımıza, hastalığın klinik seyirine göre semptomatik tedavi uyguladık. Tedavimizi antibiyotik, salbutamol, antibiyotik ve salbutamol kombinasyonu olmak üzere üç gruba ayırdık. İyileşme süreçlerini ise 1-3 günde, 4-10 günde ve 11 gün ve üzerinde iyileşenler olmak üzere gruplandırdık. Her üç grupta da daha çok antibiyotik kullanımı oldu. Ancak uyguladığımız tedavinin iyileşme sürelerine etkisini, RSV pozitif ve negatif hastalar arasında farklı saptamadık.

Her ne kadar kanıtlanmış kesin tedavisi mümkün değilse de, erken yaşlarda RSV ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu olan bebeklerin bir kısmında tekrarlayan hışıltılı solunum sorunu ve astım gelişme olasılığı vardır. Tekrarlayan hışıltılı solunum sorunu olan özellikle yüksek riskli bebeklerde akciğerlerde yapısal değişiklikleri önlemek için profilaktik ajan kullanımı gerekmektedir.

Sonuç olarak Afyonkarahisar Bölgesi'nde iki yaş altı çocuklarda önemli mortalite ve morbidite nedeni olabilen RSV'nin, hızlı tanı yöntemleri ile tanısının konularak epidemiyolojik çalışmalarının yapılması ve profilaksi için yüksek riskli hastaların belirlenmesi gerekmektedir.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda Afyonkarahisar Bölgesi'nde ASYE tanısı almış 2 yaş altı çocuklarda RSV epidemiyolojisi araştırılmış ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

İki yaş altı çocuklarda ASYE'da RSV önemli bir etkidir. (%34)

RSV enfeksiyonu, erkek hastalarda kızlara oranla daha yüksek oranda saptandı. (Erkek hastaların %40,7'si ve kız hastaların %23,7'si RSV pozitif saptandı.)

İki yaş altında RSV'ye bağlı ASYE, yaş gruplarından en sık 0-6 aylık olan hastalarımızda saptandı. (%67,2)

Afyonkarahisar'da RSV'ye bağlı ASYE mevsimlerden en sık kış (Ocak, Şubat, Mart) (%40,3) ve ilkbahar başında (Nisan, Mayıs, Haziran) (%41,7); aylardan en yüksek oranda Ocak (%60,9) ve Mart (%51,1) aylarında görüldü.

Sosyodemografik özellikler incelendiğinde evin oda sayısı, ısınma yöntemi, evde yaşayan kişi sayısı, evde sigara içen kişi olması, evde hayvan beslenmesi, evde çocuk bakıcısı olması, çocuğun kreş eğitimi alması, annenin aldığı eğitim ve ailede alerji hikayesi olması açısından RSV pozitif ve negatif hastalar arasında bir farklılık saptanmadı.

ASYE tanısı iki ayrı yöntemle konuldu. Bu yöntemlerden İFA ile %33,9, İmmünokromatografi ile %29,6 oranında RSV'e bağlı ASYE pozitif saptandı. İFA testi gold standart olarak kabul edildiğinde; immünokromatografi testinin spesifitesi %100 (%94-%100), sensitivitesi %88 (%86-%96), genel diagnostik oranı ise %96 olarak saptandı.

İmmünokromatografi yöntemi, RSV'ye bağlı enfeksiyonların tanısının konmasında duyarlı ve hassas bir yöntemdir. Uygulaması kolay, daha kısa sürede sonuç verir, özel eğitim gerektirmez. Günlük 10 kişiden daha az sayıda hastada RSV tetkiki yapılacaksa tercih edilebilir.

Yatışı yapılan hastalarda, hastanın genel durumu ve klinik seyrine göre üç tedavi yöntemi uygulandı. Bunlar; antibiyotik, salbutamol, antibiyotikle birlikte salbutamol idi.

İyileşme süresi ile 3 şekilde gruplandırıldı. Birinci grup 1-3 günde iyileşenler, ikinci grup 4-10 günde iyileşenler, üçüncü grup 11 gün ve üzerinde iyileşenler idi.

RSV pozitif ve negatif saptanan hastalar en çok 4-10 gün içinde iyileşenler grubunda idi.

Her üç tedavi yönteminin de iyileşme sürecine etkisi RSV pozitif ve negatif hastalar arasında farklı saptanmadı.

## ÖZET

### AFYONKARAHİSAR BÖLGESİNDE RESPIRATUAR SİNSİTYAL VİRUS ENFEKSİYONU EPİDEMİYOLOJİSİ

**Giriş ve Amaç:** RSV, 2 yaş altı çocuklarda en önemli ASYE etkenidir. Özellikle 6 aydan küçük çocuklar, prematürel, KKH ve KAH olanlar ve immün sistem hastalığı olan çocuklar daha çok etkilenmektedirler. Çalışmamızda klinik olarak ASYE tanısı alan 2 yaş altındaki hastaların, RSV enfeksiyonu sıklığının, RSV enfeksiyonlarına zemin hazırlayan risk faktörlerinin ve klinik özelliklerinin araştırılmasını amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Ekim 2008 ve Ekim 2010 yılları arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil ve Çocuk polikliniğine başvuran veya servisinde yatan, 2 yaş altı, klinik olarak ASYE nedeniyle takip edilen 189 hasta çalışıldı. Hastalardan nazofarengial swap yöntemi ile iki örnek alındı. Örneklerden biri Coris BioConcept markalı ‘RSV Respi-Strip’ test kiti ile İmmünokromatografi yöntemiyle; diğeri Remel markalı ‘PathoDx Respiratory Syncytial Virus Kiti’ ile İFA yöntemiyle çalışıldı.

Hastalarımızın istatistiksel değerlendirmesi için SPSS for Windows 16,0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda Fisher’s Exact test ve ki-kare testi kullanıldı. Elde edilen p değeri 0,05’den küçükse sonuç anlamlı, büyükse sonuç anlamsız olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Hastalarımızda RSV sıklığı %34 olarak saptandı. Erkeklerde %40,7, kızlarda %23,7 idi, arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Yaş gruplarından en sık 0-6 ay arasında RSV enfeksiyonu saptandı. Epidemiyolojik olarak en sık Ocak ve Mart aylarında RSV pozitifliği görülmekle birlikte azalarak Haziran ayına kadar devam etti. Klinik olarak dispne RSV pozitif olan hastalarda anlamlı yüksek saptandı. Klinik seyre göre uyguladığımız tedavinin etkinliğinde, RSV pozitif ve negatif hastalar arasında fark görülmedi.

**Sonuç:** İki yaş altı çocuklarda ASYE etkenlerinin başında gelen RSV, özellikle risk grubu hastalarda (KKH, KAH, prematürite vb.) önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Afyonkarahisar bölgesinde RSV’ye bağlı ASYE en sık kış ve

ilkbaharda görüldü. Tanı yöntemlerinden İmmünokromatografinin İFA'ya göre sensitivitesi %88, spesifitesi %100 ve genel diagnostik oranı %96 olarak belirlendi. Sonuç olarak iki yaş altı çocuklarda önemli mortalite ve morbidite nedeni olan RSV'nin hızlı tanı yöntemleri ile epidemiyolojik çalışmalarının yapılarak profilaksi için yüksek riskli hastaların belirlenmesi gerekmektedir.



## ABSTRACT

### THE EPIDEMIOLOGY OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION IN AFYONKARAHISAR REGION

**Introduction and Objective:** RSV, in children under 2 years of age, is the most important cause of LRTI. Especially in children younger than 6 months, prematurity, children having CHD, CPD and immune-system disease are more affected. In our study, we aimed to investigate the clinical characteristics and risk factors predisposing to RSV infections of the frequency of RSV infection in LRTI patients that are under 2 years of age.

**Materials and Methods:** 189 patients were studied due to ARI between October 2008 and October 2010, which are inpatient or outpatient in Afyon University School of Medicine and Children's Pediatric Emergency. Two examples were taken from the patients by nazofarengial swap method. One of the examples was studied by Coris BioConcept branded 'RSV Resp-Strip' test kit with immunochromatography method and the other was studied by Remel branded 'PathoDx Respiratory Syncytial Virus Kit' with IFA method.

SPSS for Windows statistical package program was used for statistical evaluation of patients. Fisher's exact test and chi-square test was used for comparisons. If the resulting p-value was less than 0,05, the result was taken as significant; if it was bigger than 0,05 then the results were considered as meaningless.

**Results:** The frequency of RSV in our patients is found as 34%. In men, it was 40,7% and in women, it was 23,7%, which had a significant difference statistically. RSV infection was most common between 0-6 months. Epidemiologically RSV positivity is seen most frequently in January and March with the decrease continued until June. Clinically, dyspnea was significantly higher in patients who were positive for RSV. In the treatment, which we applied

according to the clinical course of events, there were no difference between RSV-positive and -negative patients.

**Conclusion:** For children under two years old, RSV which is the main factor of LRTI is an important cause of mortality and morbidity especially in risk patients (CHD, CPD, prematurity etc.). LRTI due to RSV in Afyon was seen most often in winter and spring. The diagnostic methods, sensitivity of immunochromatography against IFA determined as 88%, specificity and overall diagnostic rate were determined as 100% and 96% respectively. As a result, the reason of RSV, which is the mortality and morbidity in children, should be identified with rapid diagnostic methods and epidemiological studies should be done so that high-risk patients for prophylaxis in children under two years of age.

## KAYNAKLAR

- 1-Karadağ B, Bakırtaş A, Can D, Gülen F, Kiper N, Pekcan S, Yalçın E., Çocukluk Çağı Pnömonileri, Türkiye’de Temel Akciğer Sağlığı Sorunları ve Çözüm Önerileri,Türk Toraks Derneği; 139-142/Şubat 2010
- 2- La Via W.V. Marks M.I., Stutman H.R.: Respiratory syncytial virus puzzle: Clinical features, pathophysiology, treatment and prevention. J Pediatr 1992; 121:4, 503-510
- 3-Walsh E.E, Mc Connochie K.M., Long C.E., Hall C.B.: Severity of respiratory syncytial virus is related to virus strain. J Infect Dis 1997; 175: 814-820
- 4- Simoes EA. Respiratory syncytial virus and subsequent lower respiratory tract infections in developing countries: A new twist to an old virus. J Pediatr, 1999; 135(6): 657-661
- 5- M Gren M, Brayer AF, Schenkman KA, Wald ER, Duration of hospitalization in previously well infants with respiratory syncytial virus infection. Pediatr Infect Dis J, 1989; 8(9): 601-605
- 6- Weissenbacher M, Guadalupe C, Avila M. Hospital based studies on acute respiratory tract infections in young children. Rev Infect Dis. 1990; 12: 889-898
- 7- Prober CG, Sullender WM. Advances in prevention of respiratory syncytial virus infections. J Pediatr, 1999;135(5):546-558.
- 8- Langley JM, LeBlanc JC, Wang EE, Law BJ, McDonald NE, Mitchell I, Stephens D, McDonald J, Boucher FD, Dobson S. Nasocomial respiratory syncytial virus in Canadian pediatric hospitals: a Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study. Pediatrics, 1997 Dec;100(6):943-946.

- 9- Akan E. Genel ve Özel Viroloji, 3.Baskı, İzmir: Saray Medikal Yayıncılık San. ve Tic. Ltd. Sti., 1994: 463-471
- 10- Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Eylül 1999: 941-943
- 11-Collins P L, Chanock R M, McIntosh K: Parainfluenza viruses, “Fields B N, Knipe D M, Howley P M (eds.): Fields in Virology”, s.1313, Lipponcott-Raven Publishers, Philadelphia (1996).
- 12- Hambling M. Survival of the respiratory syncytial virus during storage under various conditions. Br J Exp Pathol, 1964;45: 647-655
- 13- Hall C, Geiman J, Douglas RG. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. J Infect Dis, 1980;141: 98-102
- 14- Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. Manual of Clinical Microbiology, 7th Ed., Washington, D.C.:American Society for Microbiology Press, 1999:942-958.
- 15- Brief Reports. Recovery of respiratory syncytial virus from stethoscopes by conventional viral culture and polymerase chain reaction. Ped. Inf. Dis. J, 1999; 18: 164-165
- 16- Treuhaft M.W, Soukup J.M. Sullivan B.J.: Practical recommendations for the detection of pediatric respiratory syncytial virus infections. J. Clin. Microbiol, 1985; 22(2): 270-273
- 17- Hornsleth A., Friis B., Grauballe P.C., Krasilnikof P.A.: Detection by ELISA of IgA and IgM antibodies in secretion and IgM antibodies in serum in primary lower respiratory syncytial virus infection. J. Med. Virol, 1984; 13(2) 149-161
- 18- Wiedbrauk DL, Johnston SLG, in “Manual of Clinical Virology” s.11, Raven Press, New York (1993).
- 19- Arens M.Q., Swierkosz E.M., Schmidt R.R., Armstrong T., Rivetna K.A.: Enhanced isolation of respiratory syncytial virus in cell culture. J. Clin. Microbiol, 1991; 29(3): 463-465
- 20- Minnich LL, Thomas FS, Ray CG. Rapid detection of viruses by immunofluorescence, “Cumitech 24”, s.1, American Society for Microbiol, Washington DC (1988).
- 21- Smith TF, Wold AD, Espy MJ, Marshall W. New developments in the diagnosis of viral diseases. Lab Diag Infect Dis, 1993;2: 183.

- 22- Belshe RB, Mufson MA. Text book of human virology. 2th Ed., St. Luis: Mosby Year Book, 1991:388-407
- 23- Collins PL, Mcintosh K, Chanock RM. Respiratory Syncytial Virus. In: Fields Virology. Eds: Fields BN, Knipe DM, Howley PM. Third edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996;1313-1351
- 24- Smith M.C., Creutz C., Huang Y.T.: Detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal secretions by shell vial technique. J Clin. Microbiol, 1991; 29(3): 463-465
- 25- Koneman E.W., Allen S.D., Janda W.M., Schreckenberger P.C., Winn W.C.: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5.Ed., Philadelphia New-York: Lipincott, 1997: 1234-1235
- 26- Storch GA.: Respiratory syncytial virus In: Long S.S., Pickering LK., Prober CG. (eds.) Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases 1 st. Edition Churchill Livingstone 1997; 1247-1254
- 27- Woo P.C.Y., Chiu S.S., Seto W.H., Peiris M.: Cost-effectiveness of rapid diagnosis of viral respiratory tract infections in pediatric patients. J Clin Microbiol 1997; 35: 6, 1579-1581
- 28- Leland DS. In: Clinical Virology. W.B Saunders Company, Philadephia,1996;91
- 29- Hite SA, Huang YT. Microwave-accelerated direct immunofluorescent staining for respiratory syncytial virus and influenza A virus. J Clin Microbiol, 1996;34:1819
- 30- Greenberg SB, Krilov L. Laboratory diagnosis of viral respiratory disease. "Cumitech 21", s.1, American Society for Microbiology, Washington DC (1986)
- 31- Halstead DC, Todd S, Fritch G. Evaluation of five methods for respiratory syncytial virus detection. J Clin Microbiol, 1990; 28: 1021-1025
- 32- Thomas E.C., Book LE. Comparison of two rapid methods for detection 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;29:632-635.

- 33- 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):2394-2397
- 34- Honsleth A.: A rapid test for detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal secretions. *Eur J Clin. Microbiol Infect Dis*. 1990; 9, 356- 358
- 35- Kok T., Barancek K., Burrell C.J.: Evaluation of Becton Dickinson Directigen test for respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates. *J Clin. Microbiol* 1990, 28: 6, 1458-1459
- 36- Wade K, Gerber K, Edward W, Thomas J, Tidwell D, Judy A. A comparison of Binax NOW® to viral culture and direct fluorescent assay testing for respiratory syncytial virus. *Diag Microbiol and Infect Dis*, 49 (2004): 265-268
- 37- Cane PA, Pringle CR. Molecular epidemiology of human respiratory syncytial virus. *Sem in Virology*, 1995;6: 371-372
- 38- Gregson D, Lloyd T, Buchan S, Church D. Comparison of the RSV Respi-Strip with Direct Fluorescent-Antigen Detection for Diagnosis Respiratory Syncytial Virus Infection in Pediatric Patients. *J Clin Microbiol*, Nov 2005; p.5782-5783
- 39- Wyder-Westh C, Duppenhaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Aebi C. Evaluation of Two Rapid Detection Assays for Identification of Respiratory Syncytial Virus in Nasopharyngeal Secretions of Young Children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2003) 22: 774-775
- 40- Takimoto S., Grandien M., Ishida M.A., Pereira M.S., Paiva T.M.: et al: Comparison of ELISA, IFA and virus isolation for detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal secretions. *J. Clin. Microbiol* 1991; 29: 3, 470-474
- 41- Todd S.J., Minnich L., Wener J.L.: Comparison of rapid immunofluorescence procedure with Test Pack RSV and Directigen Flu-A for diagnosis of respiratory syncytial virus and influenza A virus. *J. Clin. Microbiol* 1995; 33: 6, 1650-1651
- 42- Freymuth F, Eugene G, Vabret A, Petitjean J, Gennetay E, Brouard J, Duhamel JF, Guilloia B. Detection of respiratory syncytial virus by reverse transcription PCR and hybridization with a DNA enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol*, 1995;33(12):3352-3355

- 43- Brandenburg AH, Groen J, van Steensel-Moll HA, Claas EC, Rothbarth PH, Neijens HJ, Osterhaus AD. Respiratory syncytial virus specific serum antibodies in infants under six months of age: limited serological response upon infection. *J Med Virol*, 1997;52(1):97-104
- 44- Brandenburg AH, Groen J, Van-Steensel-Moll HA, Claas EC, RothbarthPH, Neijens HJ, Osterhaus AD. Kinetics of RSV spesific antibodies in the first six months of life. *Progress in Clinical Virology III Meeting, Özetler kitabı*, s.120, September 7-10 Bologna (1997)
- 45- Garofalo R, Kimpen JL, Welliver RC, Ogra PL. Eosinophil degranulation in the respiratory tract during naturally acquired respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr*,1992 Jan;120(1):28-32
- 46- Cevenini BR, Donati M, Bertini S, Moroni A, Sambri. Capture ELISA for serum IgM antibody to respiratory syncytial virus. *J Hyg Camb*, 1986; 97: 511
- 47- Muerman O, Waris M, Hedman K. Immunoglobulin G avidity in patients with respiratory syncytial virus infection. *J Clin Microbiol*, 1992;30: 1479-1480.
- 48- Wolter T, Gassmann C, Vetter V, Bauer G. Avidity determination: Utilization of a basic immunological mechanisms allows improvement of the serodiagnosis of infections. *Clin Lab*, 1997;43: 125
- 49- Stang P, Brandenburg N, Carter B. The economic burden of respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis hospitalizations. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001;155:95-96.
- 50- Howard T, Hoffman L, Stang P, et al. Respiratory syncytial virus pneumonia in the hospital setting: Length of stay, charges and mortality. *J Pediatr*, 2000;137:227-232.
- 51- Shay D, Holman R, Newman R, et al. Bronchiolitis associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*, 1999;282:1440- 1446.
- 52- Mc Intosh K.: Respiratory syncytial virus In: Behrman RE., Kliegman RM., Arvin AM., Nelson Textbook of Pediatrics 15 th. Edition W.B. Saunders 1996; 904-906
- 53- Respiratory syncytial virus In: Report of the Comitte on Infectious Diseases (Red Book) 24 th. Edition 1997; 443-447

- 54- Prober C.G., Wang E.E.L.: Reducing the morbidity of lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: Still no answer. *Pediatrics* 1997; 99: 3, 472-475
- 55- Handfort J, Friedland JS, Sharland M. Basic epidemiology and immunopathology of RSV in children. *Paediatric respiratory reviews*, 2000;1:210-214
- 56- Law BJ, Carvalho VD and the pediatric investigators collaborative network on infections in Canada. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized Canadian children: regional differences in patient populations and management practices. *Pediatr Infect Dis J*, 1993;12:659-663
- 57- Darville T, Yamauchi T. Respiratory syncytial virus. *Paediatr Rev*. 1998;19: 56-61
- 58- Wyde PR. Respiratory syncytial virus disease and prospects for its control. *Antiviral Res*, 1998;39:63-79
- 59- 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):543-546
- 60- Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*, 1991;163(4):693- 698
- 61- Hall CB, Douglas RG. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr*, 1981;99(1):100-103
- 62- Welliver CR, Ogra PR. Respiratory syncytial virus In: Gorbach Sherwood L, Bartlett John G, Blacklow Neil R (eds). *Infectious Diseases*, 2th Edition, W B Saunders Company, 1998;2148-2150
- 63- Ball C.B.: Respiratory Syncytial Virus. 'Zuckerman A.J., Banatvala J.E., Patisson J.R. (eds.): *Principles and Practice of Clinical Virology*' kitabında s. 270, John Wiley and Sons, Chichester (1994)
- 64- Meissner HC., Groothuis JR.: Immunoprophylaxis and the control of respiratory syncytial virus disease. *Pediatrics* 1997; 100:2, 260-263
- 65- Midula F., Villani A., Panuska J.R., Dab I., Kolls J.K. et al: Respiratory syncytial virus lung infection in infants: Immunoregulatory role of infected alveolar macrophages. *J Infect Dis* 1993; 168: 1515-1519



- 66- Hacımustafaoğlu M, Sapan N: RSV Bronşiyolit, wheezy infant(Hışılıtlı bebek) ve Astım İlişkisi (Patogenez Ağırlıklı Bir Değerlendirme), T Klin J Allergy – asthma 2000, 2.
- 67- Katkı Pediatri Dergisi, Pulmonoloji 3, 2010, Cilt:32 Sayı:2
- 68- Hall C.B., Mc Carthy C.A.: Respiratory syncytial virus. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R.: Principles and Practice of Infectious Diseases 4 th. edition Churchill Livingstone 1995; 1501-1509
- 69- Çiftel M., Biçer S., Şiraneci R., Gemici H., Akut Bronşiyolit Tedavisinde Nebülize Adrenalin, Salbutamol ve İpratropiyum Bromür Tedavi Etkinliğinin Araştırılması, Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008;17(4):238-49
- 70- Prober C.G.: Antiviral agents and Interferons (Ribavirin). In: Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G. (eds) Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases 1st. Edition Churchill Livingstone 1997; 1693-1694
- 71- Groothuis J.R., Woodin K.A., Katz R., Robertson A.D., Bride J.T. et al: Early Ribavirin treatment of respiratory syncytial virus in high-risk children. J. Pediatr 1990; 128, 422-428
- 72- Gruber W.C.: Bronchiolitis. In: Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., (eds) Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases 1 st. Edition Churchill Livingstone 1997; 246-250
- 73- Rodriguez W.J., Gruber W.C., Welliver R.C., Groothuis J.R., Simoes E.A.F. et al: Respiratory syncytial virus (RSV) Immune Globulin Intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections. Pediatrics 1997; 99, 454-461
- 74- Chanock RM, Parrott RH, Connors M, Collins PL, Murphy BR. Serious respiratory track disease caused by respiratory syncytial virus: Prospects for improved therapy and effective immunization. Pediatrics, 1992;90: 137-143
- 75- Mufson M.A., Beslshe R.B., Orver C., Norrby E.: Subgroup characteristics of respiratory syncytial virus strains recovered from children with two consecutive infections. J Clin Microbiol, 1989; 129 (6): 1232-1246
- 76- Walsh EE, Hall CB. Respiratory syncytial virus. In: Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections. Eds: Schmidt NJ, Emmons RW. 6th Ed. American Public Association. Washington, 1989:693-707.



- 89- Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodriguez WJ, Arrobio J, Meissner HC, Fulton DR, Welliver RC, et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immunoglobulin to high risk infants and young children. The respiratory syncytial virus immune globulin study group. *N Engl J Med*, 1993;329(21):1524-1530
- 90- Simoes EA, Sondheimer HM, Top FH, 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):492-499
- 91- Sandritter TL, Kraus DM. Respiratory syncytial virus immunoglobulin intravenous (RSV-IVIG) for respiratory syncytial virus infections. Part I. *J Pediatr Health Care*, 1997;11(6):284-291
- 92- Cappel R, Thirty L, Clinet G. Viral antibodies in the CSF after acute CNS infections. *Arch Neurol*, 1975;32:629-631
- 93- Impact RSV Study Group: Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduced hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*, 1998; 102:531-537.
- 94- Johnson S, Oliver C, Prince GA, Hemming VG, Pfarr DS, Wang SC, Dormitzer M, O'Grady J, Koenig S, Tamura JK, Woods R, Bansal G, Couchenour D, Tsao E, Hall WC, Young JF. Development of a humanized monoclonal antibody with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*, 1997;176(5):1215-1224
- 95- Committee on Infectious Diseases: Modified Recommendations for use of Palivizumab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections, *Pediatrics* 2009,124,1694-1701
- 96- Church NR, Anas NG, Hall CB, Brooks JG. Respiratory syncytial virus-related apnea in infants. Demographics and outcome. *Am J Dis Child*, 1984;138(3):247-250
- 97- 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: 58-65

- 98- Hernandez E, Khoshoo V, Thoppil D, et al. Aspiration: A factor in rapidly deteriorating bronchiolitis in previously healthy infants? *Pediatr Pulmonol*, 2002;33: 30-31
- 99- Wennergren G, Kristjansson S. Relationship between respiratory syncytial virus bronchilitis and future obstructive airway disease. *Eur Respir*, 2001;18: 1044-1058.
- 100- Piedimonte G. The association between respiratory syncytial virus infection and reactive airway disease. *Resp Med*, 2002;96:25-29
- 101- Hacking D, Hull J. Respiratory syncytial virus: Viral biology and the host response. *J Infect*, 2002;45: 18-24
- 102- Noah T, Henderson F, Wortman I, et al. Nasala cytokine production in viral acute respiratory infection of childhood. *J Infect Dis*, 1995;171:584- 592
- 103- Hirayama K, Sakazaki H, Murakami S, et al. Sequential MRI, SPECT and PET in respiratory syncytial virus encephalitis. *Pediatr Radiol*, 1999;29: 282-286
- 104- Giles T, Gohd R. Respiratory syncytial virus and heart disease. *JAMA*, 1976;236:1128-1130
- 105- Bairan A, Cherry J, Fagan L, et al. Complete heart block and respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*, 1974;127:264-265
- 106- Holberg C.J., Wright A.L., Martinez F.D., Ray C.G., Taussing L.M., Lebowitz M.D.: Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol*, 1991; 133(11): 1135-1151
- 107- Stoks G.M., Milner A.D., Hodges I.D., Groggins R.C.: Lung function abnormalities after acute bronchiolitis. *J Pediatr*, 1981; 98(6): 871- 874
- 108- 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;10;315(2):77-81
- 109- MacDonald N.E., Hall C.B., Suffin S.C., Alexson C., Haris P.J., Manning J.A.: Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl. J. Med.*, 1982; 307(7): 397-400

- 110- Eriksson M, Forsgren M, Sjöberg S, Von Sydow M. Respiratory syncytial virus infection in young hospitalized children . Acta Paediatr Scand, 1983; 72: 47-51
- 111- 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): 348-354
- 112- Hatipoğlu S., Arıca S.: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Tanısıyla Hastanemize Yatırılan Olgularda RSV Enfeksiyonu Sıklığı ve Klinik Özellikleri. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2009;11(1):38-4
- 113- Yarkın F, Alhan E, Kibar F, ve ark. Çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarında viral ajanların seroepidemiolojik analizi. Mikrobiyoloji Bülteni 29: 149-56, 1995.
- 114- Hammer J, Numa A, Newth CJL. Albuterol responsiveness in infant with respiratory failure caused by respiratory syncytial virus infection. J Pediatr. 127: 485-90, 1995.
- 115- Alicia M. Fry, Malinee Chittaganpitch, Henry C. Baggett ,The Burden of hospitalized Lower Respiratory Tract Infection due to Respiratory Syncytial Virus in Rural Thailand. Plos One November 2010 | Volume 5 | Issue 11 | e15098
- 116- Aliefendioğlu D., Mısırlıoğlu E., Yılmaz N., Çakmak F., Respiratuvar Sinsityal Virüsün Etken Olduğu Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlu Yenidoğanların Değerlendirilmesi, KÜ Tıp Fak Derg 2007; 9(2) ISSN 1302-3314
- 117- Verboon-Macialek MA, Krediet TG, Gerards LJ, Flier A, van Loon TM. Clinical and epidemiologic characteristics of viral infections in a neonatal intensive care unit during a 12-year period. Pediatr Infect Dis J 2005 Oct;24(10):901-904.
- 118- Sayiner AA, Erbaycı OÖ, Yüksel H ve ark. Alt solunum yolu enfeksiyonlu çocuklarda solunum virüsleri antijenlerinin araştırılması. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 06-10 Ekim 1997, Antalya, Kongre Program ve Özet Kitabı s: 363.

- 119- Özsan M, Kahraman H. Klinik olarak alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı konulan 0-1 yaş grubu bebeklerde solunum sinsisyal virus antijenlerinin araştırılması. Mikrobiyoloji Bülteni. 32: 51-6, 1998.
- 120- Kocabeyoğlu Ö, Akça Y, Toker A. ve ark. 12-35 yaş grubundaki sağlıklı kişilerde respiratuar sinsisyal virus antikor düzeylerinin mikronötralizasyon testi ile araştırılması. Mikrobiyoloji Bülteni. 23: 116-120, 1992.
- 121- Beşer Ö.F., Davutoğlu G, Biçer S., Aydoğan G, Solunum Yolu İnfeksiyonu Olan İki Yaş Altı Çocuklarda Respiratuar Sinsisyal Virüs İnfeksiyonlarının Sıklığı ve Klinik Özellikleri JOPP Derg 2(2):84-88, 2010
- 122- Yılmaz G, Uzel N, Işık N, Baysal SU, Aslan S, Badur S. Viral lower respiratory tract infections in children in İstanbul, Turkey. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(2):173.
- 123- Hacımustafaoğlu M. RSV Enfeksiyonları, ANKEM Derg 2006;20(Ek 2):240–247.
- 124- Tatochenko V., Uchaikin V., Gorelov A., Epidemiology of respiratory syncytial virus in children 2 years of age hospitalized with lower respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study, *J.Clinical Epidemiology*, 21 Sep. 2010;2, 221-227
- 125- Emelda A. Okiro, Mwanajuma Ngama, Ann Bett, Factors associated with increased risk of progression to respiratory syncytial virus-associated pneumonia in young Kenyan children, in *Tropical Medicine and International Health*, volume 13 no 7 pp 914–926 July 2008
- 126- Gregson D, Lloyd T, Buchan S, Church D. Comparison of the RSV Respi-Strip with Direct Fluorescent-Antigen Detection for Diagnosis Respiratory Syncytial Virus Infection in Pediatric Patients. *J Clin Microbiol*, Nov 2005; p.5782-5783.
- 127- Colocho Zelaya EA, Pettersson CA, Forsgren M, Orvell C, Strannegard O. Respiratory syncytial virus infection in hospitalized patients and healthy children in El Salvador. *Am J Trop Med Hyg*, 1994;51(5):577-584.
- 128- Kuroiwa Y, Nagai K, Okita L, Ukae S, Mori T, Hotsubo T, Tsutsumi H. Comparison of an immunochromatography test with multiplex reverse

transcription- PCR for rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infections. *J Clin Microbiol*, 2004;42(10):4812-4814.

129- Aldous WK, Gerber K, Taggart EW, Thomas J, Tidwell D, Daly JA. A comparison of Binax<sup>TM</sup> NOW to viral culture and direct fluorescent assay testing for respiratory syncytial virus. *Diag Microbiol Infect Dis*, 2004;49: 265-268