

T. C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Klinik Şefi: Prof. Dr. MURAT ELEVLİ

**SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU**  
**BULGULARIYLA BAŞVURAN 2 YAŞ ALTI ÇOCUKLARDA**  
**RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV)**  
**ENFEKSİYONU EPİDEMİYOLOJİSİ**

( UZMANLIK TEZİ )

**Dr. MİRAY KARAKOYUN**

İSTANBUL 2011

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	3
KISALTMALAR	4
ŞEKİL LİSTESİ	6
TABLO LİSTESİ	7
GİRİŞ VE AMAÇ	8
GENEL BİLGİLER	10
13. Tedavi	39
14. Korunma	43
15. Komplikasyonlar	44
16. Prognoz	46
GEREÇ ve YÖNTEM	47
BULGULAR	49
TARTIŞMA	67
İÇİNDEKİLER	2
ÖZET	73
EK -1	74
KAYNAKLAR	75

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitim süresi boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Klinik Şefimiz; Sn. Prof. Dr.Murat ELEVLI'ye ve Klinik Şef Yardımcılarımız; Sn Dr.Nilgün SELÇUK DURU ve Sn Doç.Dr Mahmut ÇİVİLİBAL'a öncelikle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım tüm uzman hekimlerin ve asistan arkadaşlarımla eğitimimde büyük katkıları olmuştur, herbirine ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Tez konusunun seçiminde, yapılmasının her aşamasında katkısı ve emeği bulunan Dr. Derya BÜYÜKKAYHAN'a ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

Çalıştığım süre içerisinde birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım hastanemiz hemşire ve görevlilerine de şükranlarımı sunarım.

Bu günlere gelmemde büyük katkıları olan anneme, babama ve ablalarıma, asistanlığım süresince ve tez hazırlığımın her aşamasında destek veren, sabır ve hoşgörüsü hiç eksik olmayan eşime ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

## **KISALTMALAR**

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>AIDS</b>	Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
<b>ASYE</b>	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
<b>BAL</b>	Bronkoalveoler Lavaj
<b>BPD</b>	Bronko Pulmoner Displazi
<b>BRSV</b>	Sığır (Bovine) Respiratuvar Sinsisyal Virüsü
<b>CCA</b>	Chimpanzee Coryza Agent (Şempanze Nezle Ajanı)
<b>CDC</b>	Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi
<b>CMV</b>	Sitomegalovirüs
<b>CPE</b>	Sitopatik Etki
<b>CRSV</b>	Keçi (Caprine) Respiratuvar Sinsisyal Virüsü
<b>DFA</b>	Direkt İmmünofloresan Antikor
<b>DFT</b>	Direkt Floresan Test
<b>DSPC</b>	Desatüre Fosfotidil Kolin
<b>DSS</b>	Dakika Solunum Sayısı
<b>EBV</b>	Ebstein Barr Virus
<b>EIA</b>	Enzim İmmünoassay
<b>ELİSA</b>	Enzym-Linked İmmunosorbent Assay
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>HIV</b>	Human Immunodeficiency Virus
<b>HSV</b>	Herpes Simpleks Virüsü
<b>IFT</b>	İmmünofloresan Tetkik

<b>IL</b>	İnterlökin
<b>IV</b>	İntravenöz
<b>KKH</b>	Konjenital Kalp Hastalığı
<b>LC4</b>	Lökotrien C4
<b>MCP-1</b>	Monosit Kemotaktik Protein
<b>MIP-1</b>	Makrofaj İnflamatuvar Protein
<b>MPV</b>	Ortalama Trombosit Volümü
<b>mRNA</b>	Ribonükleik Asit
<b>Nt</b>	Nötralizasyon Testi
<b>ORSV</b>	Koyun (Ovine) Respiratuvar Sinsisyal Virüsü
<b>PCR</b>	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>PVM</b>	Fare Pnömoni Virüsü (Pneumonia Virus of Mice)
<b>RANTES</b>	Regulated Upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted
<b>Respi-GAM</b>	Saflaştırılmış İnsan Kaynaklı İmmunglobulin G
<b>RSV</b>	Respiratuvar Sinsisyal Virüs ( Solunum Sinsisyal Virüs)
<b>RSV-IVIG</b>	Respiratuvar Sinsisyal Virüs İntravenöz İmmunglobulin
<b>RT</b>	Revers Transkripsiyon
<b>SP-A</b>	Surfaktan Protein A
<b>TCID</b>	Doku Kültürü Enfeksiyon Dozu
<b>TRTV</b>	Hindi (turkey) Rinotrakeit Virüsü
<b>ÜSYE</b>	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Şikayetlerin dağılımı.....	52
Şekil 2: Bulguların başlama zamanı .....	53
Şekil 3: Olguların ASYE bulgularına göre dağılımı.....	54
Şekil 4: RSV durumuna göre doğum ağırlıkları dağılımı .....	57
Şekil 5: RSV durumuna göre anne gebelik yaşları dağılımı.....	58
Şekil 6: RSV durumuna göre anne eğitim düzeyleri dağılımı .....	60
Şekil 7: RSV durumuna göre kardeş sayısı dağılımı .....	60
Şekil 8: RSV durumuna göre şikayetlerin dağılımı .....	62
Şekil 9: RSV durumuna göre bakım şekli dağılımı .....	63
Şekil 10: RSV durumuna göre beslenme şekli dağılımı .....	64
Şekil 11: RSV durumuna göre doğumsal kalp hastalığı ve ailede hastalık ve sigara kullanımı dağılımı .....	65
Şekil 12: RSV durumuna göre yoğun bakımda yatış, surfaktan ve ventilatör uygulaması dağılımı .....	66

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Bronşiolitte Klinik Skorlama .....	39
Tablo 2: Olguların Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı .....	49
Tablo 3: Olguların Gelir Düzeyi, Anne Eğitimi ve Isınma Tipine İlişkin Dağılımları .....	50
Tablo 4: Olguların Kardeş, Evdeki Kişi Sayısı ve Oda Sayısına İlişkin Dağılımları .....	50
Tablo 5: Olguların Örnek Alınan Aya İlişkin Dağılımı .....	51
Tablo 6: Olguların Şikayetlerinin Dağılımı.....	51
Tablo 7: Olguların ASYE Bulgusu Dağılımı .....	54
Tablo 8: Hasta Geçmiş Klinik Özelliklerinin Dağılımı.....	55
Tablo 9: Olguların Bakım ve Beslenme Şekli Dağılımı.....	55
Tablo 10: Olgularda Konjenital Kalp Hastalığı ve Ailede Allerji, Astım ve Sigara Kullanımı Dağılımı.....	55
Tablo 11: Olguların RSV pozitifliğine Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	56
Tablo 12: Olguların RSV pozitifliğine Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	56
Tablo 13: Anne Eğitimi, Gelir durumu ve Kardeş ve Evdeki Kişi Sayısına İlişkin Parametrelerin RSV Durumuna Göre Değerlendirilmeleri .....	58
Tablo 14: Olguların Ev Özelliklerine İlişkin Parametrelerinin RSV Durumuna Göre Değerlendirilmeleri .....	59
Tablo 15: RSV Pozitifliğine Göre Şikayetlerin Değerlendirilmesi.....	61
Tablo 16: RSV Pozitifliğine Göre ASYE Bulgularının ve CRP Sonucunun Değerlendirilmesi	62
Tablo 17: RSV Pozitifliğine Göre Bakım ve Beslenme Şekli Değerlendirilmesi.....	63
Tablo 18: RSV Pozitifliğine Göre Doğumsal Kalp Hastalığı ,Malnütrisyon, Ailede Allerji, Astım ve Sigara Kullanımının Değerlendirilmesi .....	65
Tablo 19: RSV Pozitifliğine Göre Yoğun Bakımda Yatış, Surfaktan ve Ventilatör Uygulanması Değerlendirilmesi .....	65

## GİRİŞ VE AMAÇ

Solunum sinsityal virüsü (RSV;Respiratory syncytial virus), tüm dünyada bebek ve çocuklardaki viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının en sık ve en önemli etkenidir. RSV salgınları ılıman iklimlerde sonbahar sonu, kış ve ilkbahar başında (kasım –nisan) görülür. Hastalığın zirve dönemi aralık, ocak ve şubat aylarıdır. RSV enfeksiyonu, solunum yollarından alt solunum yollarına ilerlemekte ve hastaların yaklaşık %2'sinin bu nedenle hastaneye yatırılması gerekmektedir(1). RSV erişkinlerde soğuk algınlığı şeklinde hastalık yaparken, bebek ve çocukların %40' ında 2-5 gün içinde alt solunum yollarına ilerlemektedir. RSV enfeksiyonları anneden geçen antikoların varlığına rağmen ağır geçirilebilmektedir. İlk 1 yaştaki bebeklerin %50-70 kadarı ve 2 yaşına kadar olan tüm bebeklerin %95'i RSV ile enfekte olmaktadır. Daha sonraki yıllarda RSV'ye karşı serum antikolarının gelişmesine rağmen RSV ile reenfeksiyonlar gelişebilmektedir(1,2,3).

Prematürite (<36 hf), kronik akciğer hastalığı, bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis, doğumsal kalp hastalığı, immün yetersizlik, gastrointestinal hastalık gibi eşlik eden patolojisi olan hastalar ciddi enfeksiyon için risk faktörü taşımaktadır. Ayrıca yaştan ve kişiden bağımsız olarak düşük sosyoekonomik düzey, nisan ve eylül arası aylarda doğum, kreş ve yurtlarda kalmak, kalabalık yaşam koşulları, okula giden kardeşin varlığı, sigara dumanına maruziyet, ailede astım ve atopi gibi risk faktörlerine sahip olmak da RSV'ye bağlı enfeksiyon ihtimalini artırmaktadır.

RSV enfeksiyonunun en sık klinik tablosu bronşiolittir, ancak pnömoniye de sık olarak rastlanmaktadır. Hastaneye yatırılan tüm bronşiolit olgularının %45-75'inden, pnömoni olgularının ise %15-25'inden RSV'ün sorumlu olduğu bildirilmiştir. RSV ile oluşan ASYE' lu çocukların çoğu hafif bir hastalık geçirmekte ve bir hafta içinde iyileşmektedir. Ortalama hastanede kalma süresi 3 gündür ve hastaların çoğu için oksijen ve hidrasyon sağlanması yeterli

olmaktadır. Ancak hastaneye yatırılan bebeklerin %8 kadarı mekanik ventilatör tedavisine gereksinim gösterebilmektedir (1).

RSV enfeksiyonunun tanısı için burun, boğaz, nazofarenksten sürüntü, aspirasyon ve yıkama yöntemleriyle alınan solunum yolu epiteli örnekleri kullanılabilir. RSV tayininde nazofarenksten aspirasyon yöntemiyle epitel örneği sağlanması altın standart olarak belirtilmektedir (4,5,6). Küçük çocuklarda bu derece morbidite ve mortalitesi 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). RSV enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı, özellikle halk sağlığı açısından ve ekonomik olarak önem taşımaktadır. Enfeksiyonun hızlı tanısı ile birlikte, antimikrobiyal ajanların fazladan kullanımının sonlandırılması, ciddi hastalığı olan çocuklarda erken antiviral tedavi uygulanması, nazokomiyal yayılımın önlenmesi ve çocukların uygun tedavi ile erken taburculukları sağlanmaktadır (8)

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniğine başvuran hastaların düşük sosyoekonomik düzey ve kalabalık ailelerde yaşam oranının yüksek olması nedeniyle; Yaşamın ilk 24 ayında bronşiolitle gelen olgularda RSV bronşioliti sıklığını saptamak, bronşiolit bulguları olan infantlarda RSV tanısal testlerinin rutin bakılıp bakılmaması gerektiğini , RSV bronşiolitli olguların epidemiyolojik özelliklerini ve RSV bronşiolitinde prognozu belirlemek amacıyla bir çalışma planladık.

Sağlık Bakanlığı İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk poliklinik ve acil birimine akut bronşiyolit, bronkopnömoni tablosuyla başvuran, uzun süreli yatarak tedavi gereksinimi olmadan acilden taburcu edilen veya süt çocuğu servisine yatırılan 1-24 ay arasındaki 100 bebek çalışma kapsamına alındı.

# GENEL BİLGİLER

## 1. Tarihçe

1941'de viral etyolojisi ve mevsimsel özellikleri tıbbi yazında yayınlanan RSV ilk kez 1956 yılında pürülan burun akıntılı ve nezle şeklinde solunum yolu hastalığı olan 14 şempanzenin birinden izole edilmiştir. Başlangıçta 'şempanze koriza etkeni' (chimpanzee coryza agent (CCA) ) olarak adlandırılmış, şempanzelerle yakın temasta olan bakıcıların birinde de benzer hastalık tablosunun oluşması üzerine bu virüsün asıl kaynağının insan olabileceği ve şempanzelere de insandan bulaştığı düşünülmüştür. Bir yıl sonra Dr. Chanock ve arkadaşları, biri bronkopnömonili, diğeri laringotrakeobronşitli (krup) iki bebekten CCA'a benzer bir virüs izole etmişler, sonradan bu virüsün şempanze koriza etkeni olduğunu bildirmişlerdir. Çok geçmeden bu virüsün doğal kaynağının insanın solunum yolu olduğu ve bu virüsle enfekte hücre kültürlerinde yaygın sinsisyumların geliştiği görülmüştür. Bu nedenle de virüse daha uygun olan 'Solunum Sinsisyal Virüs' ismi verilmiştir (9,10,11).

1960'ların ortasında Dr.Chanock ve Dr.Parrot tarafından polivalan formalin ile öldürülmüş RSV, M.pneumonia ve parainfluenza virüslerini birlikte içeren ilk aşı geliştirilmiştir. 1966'daki aşılama sonrasında, aşılama ve kontrol grubundaki çocuklarda RSV'ye bağlı ciddi ASYE gelişmesi, aşılama grubundaki 2 çocuğun ölmesi nedeniyle aşı araştırmalarına ara verilmiştir.

1980'lerde antiviral ajan olan Ribavirin'in in vitro olarak RSV replikasyonunu belirgin olarak azalttığı bulunmuştur. İlacın maksimum etkisini enfeksiyonun erken döneminde uygulandığı zaman meydana getirdiği gösterilmiştir.

Etkili aşı henüz bulunamamasına rağmen iki immünglobulin ürünü (RespiGam ve Palivizumab) 1990'larda geliştirilmiştir ve etkili profilaktik ajan oldukları kanıtlanmıştır. Günümüzdeki uygulama alanları ise sadece yüksek risk taşıyan bebeklerle sınırlandırılmıştır.

## 2. Sınıflandırma

RSV, Mononegavirales takımında yer alan segmentsiz negatif iplikli bir RNA virüsüdür. Bu takımda üç aile yer almaktadır; 1)Paramyxoviridae, 2)Rhabdoviridae ve 3)Filoviridae. Paramyxoviridae ailesi içinde ise dört cins yer almaktadır: a) Paramyxovirüs cinsi: Sendai virüs ve Human Parainfluenza virüs tip 1 ve 3, b) Rubulavirüs cinsi: Kabakulak virüsü, Simian virüs 5, Newcastle Hastalığı virüsü, Human Parainfluenza virüs tip 2 ve 4, c) Morbillivirüs cinsi: Kızamık virüsü, d) Pneumovirüs cinsi: İnsan solunum sinsisyal virüsü (RSV), Sığır solunum sinsisyal virüsü (BRSV; bovine respiratory syncytial virus), Koyun solunum sinsisyal virüsü (ORSV; ovine respiratory syncytial virus), Keçi solunum sinsisyal virüsü (CRSV; caprine respiratory syncytial virus), Fare pnömoni virüsü (PVM; pneumonia virus of mice) ve Hindi Rinotrakeit virüsü (TRTV; turkey rhinotracheitis virus). RSV virüsü Pnömovirüs cinsine dahil edilmiştir. Çünkü RSV antijenik ve morfolojik özellikleri bakımından Paramiksoviridae ailesinin diğer üyelerinden farklıdır. Diğer üyelerden farklılıkları arasında, genlerinin sayısı ve dizilişindeki farklılıklar ve nörominidaz ve hemaglütinin aktivitesinin olmayışı sayılabilir (10, 12, 13, 14).

### 3. Virüsün Mikrobiyolojik Özellikleri

RSV, segmentsiz, tek zincirli, negatif polariteli RNA virüsüdür ve lipid yapılı bir zarfın içindeki nükleokapsitten oluşmaktadır. Pneumovirüslerin virionları, paramiksovirüslerinki ile aynı şekil ve büyüklüktedir. Virionların çapları 150 ile 300 nm arasındadır ve şekilleri düzensizdir. Pleomorfik yapısı nedeniyle sferik ve filamentöz şekillerde bulunabilir. Pneumovirüsler, hücre kültüründe üretildiklerinde 60-100 nm çapında, uzunluğu 10 nm'ye varabilen çok miktarda filamentöz yapılar oluşturur. Bu yapıların önemi henüz bilinmemektedir.

Virionların büyüklük ve yapılarında farklılık olmasına rağmen her enfektif partikül genomunun tek fonksiyonel kopyasını içermektedir. Virionun büyüklüğündeki heterojenite ve virionun stabil olmayışı, saflaştırmaya ve yapının detaylı analizine engel olmaktadır. RSV nükleokapsidi paramiksovirüslerde olduğu gibi simetrik heliks şeklindedir (15).

Zarf, konak plazma membranından kaynaklanan lipitten oluşan iki tabakadan meydana gelmektedir. Virüs tarafından kodlanan transmembran yüzey glikoproteinlerini içermekte, bu viral glikoproteinler ise penetrasyonu sağlamaktadır. Bu yapılar elektron mikroskopisi ile

incelendiğinde 11-12nm uzunluğunda olup, birbirlerinden 6-10nm uzaklıkta bulunmaktadırlar (10, 14, 15).

RSV, bazı paramiksovirüslerde bulunan hemagglütinasyon, hemadsorbsiyon, hemolitik ve nörominidaz aktivitelerine sahip değildir. Negatif iplikli RNA virüsünün polimerazı virion içinde paketlenmiştir. Polimeraz, zarfın permeabilitesinin artması, iyon ve nükleotidlerin eklenmesi ile aktive olmaktadır. Böylece genomik RNA'nın viral m-RNA'lara transkripsiyonu başlamaktadır (13,15).

RSV genomu 10 viral proteini kodlamaktadır. Bunlar; viral zarfın 2 major yüzey glikoproteini (G ve F), 2 matriks proteini (M1 ve M2), 2 yapısal olmayan virion proteini (NS1 ve NS2), virionla ilişkili fakat kesin yerleşimi bilinmeyen küçük bir hidrofobik protein (SH) ve 3 nükleokapsidle ilişkili protein (N, P, L) dir (16, 17, 18).

RSV'nin F proteini (füzyon proteini), yapı ve fonksiyon olarak paramiksovirüslerin F proteini ile ilişkilidir. Bu benzerlikten dolayı pnömovirüsler, paramiksoviridae ailesi içinde sınıflandırılırlar. F proteini, virüsün penetrasyonunu ve sinsisyum oluşumunu sağlar. Yeterli füzyonun oluşabilmesi için F, G ve SH yüzey proteinlerinin üçünün de birlikte bulunması gerekir. Diğer paramiksovirüslere benzer şekilde F proteini viral zarfın konak hücre membranına penetrasyonu ile enfeksiyonu başlatmaktadır. Enfekte olmamış hücrelerle enfekte hücrelerin füzyonunu da sağlayarak karakteristik sinsisyum oluşumunu meydana getirmektedir (15, 19, 20).

G proteini (bağlanma, tutunma proteini), glikoprotein yapısında olup virüsün hücreye bağlanmasından sorumludur ve nötralize antikorların oluşumuna yol açan antijenler arasında yer almaktadır. G proteinin eriyebilir formunun serbest kalışının, konakta bağışıklığı başlatabileceği üzerinde durulmaktadır. RSV'nin G proteinine karşı spesifik antikorlar, virüsün hücreye adsorbsiyonunu önlemektedir. G proteini, tip II glikoprotein yapısındadır. Bu iki major glikolize yüzey proteini virüsün enfektivitesi ve patogenezinde önemli rol oynamaktadır (15, 19, 20). RSV, A ve B olarak bilinen iki major antijenik gruba ayrılır. Bu iki grup arasındaki antijenik ve aminoasit farklılıklarının en büyük sorumlusu G glikoproteinidir. Bu proteinlerin antijenik varyasyonları, RSV enfeksiyonlarının patogenezi ve epidemiyolojisinde etkilere yol açabilmektedir (21,22).

Nötralizan epitopları taşımaları nedeniyle bu iki glikoprotein nötralizan antikorların oluşmasını sağlayarak RSV'ye karşı immün cevabı oluşturmaktadırlar. Böylece, F ve G proteinlerine karşı hazırlanmış, monoklonal ve poliklonal antikorlar ile virüs nötralize edilebilmektedir (3,23). F proteinleri daha çok çapraz reaksiyon veren antikorları meydana getirirken, G proteinine karşı oluşan antikor cevabı daha çok gruba spesifiktir (23,24).

SH ufak hidrofobik proteininin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. İntegral bir membran proteini olarak, penetrasyon, soyunma ya da virion morfogenezinden sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (15). N proteini, ana nükleokapsid proteinidir. Genomik RNA'ya sıkıca bağlıdır. P proteini, ana viral fosfoproteindir. L proteininin viral RNA'ya bağlı RNA polimeraz olduğuna inanılır. P ve L proteinleri transkripsiyon ve replikasyonda önem taşır. L proteini çok büyük (250 kDa) ve nispeten hidrofobiktir. Büyük oluşunun nedeni nükleokapsidde yer almasından kaynaklanmaktadır (15,25). Çoğu nonsegmente RNA virüslerinde tek matriks M proteini vardır. Pneumovirüsler, iki matriks proteini içermeleri açısından (M1 ve M2) bir istisnadırlar. M1 proteini, muhtemelen nükleokapsit ve zarf arasındaki ilişkiyi sağlamaktadır. M2 proteini ise pnömovirüslere özeldir ve fonksiyonu henüz bilinmemektedir (15). NS1 ve NS2 proteinleri, yapısal olmayan proteinler olarak kabul edilirler. Çünkü saf olarak elde edilmiş olan virionlarda çok az miktarda tayin edilirler. Yalnızca enfekte hücrelerde bulunurlar. Fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. Bu proteinlerin RNA sentezinin regülasyonunda veya virion morfogenezinde rolleri olabileceği ileri sürülmektedir. NS2'nin salgılanması kanıtlanırsa konağın bağışıklık sistemi ile ilişki olasılıkları da ortaya konulabilecektir (15).

#### **4. Virüsün Antijenik Alt Tipleri**

Günümüzde farklı araştırmacılar, RSV'ün yapısal proteinlerine karşı monoklonal antikorlar kullanarak virüsün iki majör antijenik grubunu tanımlamışlardır. Subtip A (Grup 1) ve Subtip B (Grup 2). Bu alt tiplerin tanımlanması, aşı gelişiimi ve hızlı tanıda monoklonal antikorların kullanımı için RSV immünolojisinin anlaşılmasında çok önemlidir (26). Subtip A ve B arasında özellikle glikoprotein G bakımından çok önemli antijenik farklılık saptanmıştır (27). A ve B suşları arasındaki G proteini aminoasit benzerliği %53, antijenik akrabalık ise sadece %5 olarak tanımlanmıştır. Böylece G proteinin, testler için iyi bir antijen olduğu sonucuna varılmıştır (28,29).

RSV subtip A subtip B'ye göre daha yaygındır ancak epidemilerin çoğunda her iki virüs subtipi birlikte görülmektedir (27). Mevsimden mevsime ve bölgeden bölgeye her subtipin görülme oranı değişebilmektedir (30). Subtip A mekanizması tam aydınlatılamamakla birlikte daha ciddi hastalık tablosuna neden olmaktadır. Bu durumun viral genom veya proteinlerdeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (27). Bazı araştırmacılar her iki subtip ile oluşan hastalığın klinik ciddiyetinde farklılık olmadığını bildirmişlerdir (30). Subtip B izolatlarının laboratuvar tanısı daha zordur. Bunun nedeninin

subtip B'nin konakta, doku kültüründe daha yavaş ve daha düşük titrede üremesi olduğu sanılmaktadır. Subtip B'nin konakta immün stimülasyon ile ilişkili immünopatolojik etkileri daha azdır ve IgE veya enflamatuar sitokinleri subtip A'ya göre muhtemelen daha az uyarmaktadır (27).

## 5. Virüsün Dirençliliği

RSV; eter, kloroform ve çeşitli deterjanlarla (%0,1'lik sodyum deoksikolat, sodyum dodesil sülfat ve triton X-100) kolayca inaktive olur. Yavaş dondurulma ve çözülmeye son derece duyarlı olan virüs -30 derecede yavaşça dondurulup çözülmeye bırakılırsa enfektivitesinin tamamını kaybeder. Virüs, sıcaklık ve pH değişikliklerine karşı çok hassastır. Enfektivitesi 55 derecede 5 dakikada %10'a düşerken, 37 derecede bir saat stabil kalır ancak 24 saat sonra enfektivitesi %10'a iner, 25 derecede 48 saat sonra enfektivitesi %10'a düşerken, +4 derecede 7 gün sonra %1'e düşer (31). Asit pH virüsü olumsuz etkiler. Optimal pH 7.5'tur. RSV'ün saklanması, alkol-kuru buz karışımı veya gliserin ya da sükröz eklenerek hızlı dondurma yöntemleri kullanılabilir. RSV'ün canlılığı kısmen ortamın nemine de bağlı olup 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 geçmekle beraber genellikle 1 saatten azdır.

## 6. Hücre Kültüründe ve Hayvanlarda Üreme

RSV, çeşitli insan ve hayvan hücrelerinde ürer. Hep-2 ve HeLa hücreleri virüsün tayininde ve üretilmesinde daha uygundur. Hücre kültüründe seri üretim sırasında hücre kültürleri, RSV'ye duyarlılıklarını yitirebilirler ve sitopatik etki görülmeyebilir. RSV enfektivitesini, saklama ve pürifikasyon sırasında hızla kaybeder. Bu kayıp magnezyum sülfat gibi stabilize edici ajanlar kullanılarak kısmen önlenir (10,15).

Birkaç tür hayvanda deneysel olarak RSV enfeksiyonu oluşturulmuş, fakat RSV'ün en fazla insan ve şempanzelerde doğal enfeksiyona yol açtığı görülmüştür. Bovin tipi RSV sığırdaki, ovin tipi RSV koyunda solunum yolu hastalığı oluştursa da genellikle alt solunum yolu hastalığını düşündürecek semptomlar oluşturmaz. RSV ile enfekte şempanzelerde solunum yolu hastalığı gelişir, ancak alt solunum yolları tutulmaz. Formalinle inaktive aşı

uygulaması ile Cebus ve Afrika yeşil maymun türlerinde pnömoni ve akciğer patolojisi oluşmuştur. RSV ile enfekte edilen yavru gelinciklerin üst ve alt solunum yollarında da histopatolojik değişiklikler saptanmıştır. Ayrıca dağ sıçanı, şempanze, baboon, cebus maymun, rhesus maymun, gelincik, kobay, pamuk sıçanı ve farelerin solunum yollarına doğrudan RSV verilerek bu hayvanlar deneysel olarak enfekte edilebilmiştir. RSV'ye karşı insanlardakine benzer duyarlılık yalnızca sempanzelerde bulunmuştur (10).

## 7. Epidemiyoloji

RSV özellikle küçük bebeklerde alt solunum yolu enfeksiyonlarının (bronşiyolit ve pnömoni gibi ) majör nedenidir. ABD'de yıllık 51 000-82 000 yatışa ve 300-600 milyon dolar maliyete neden olmaktadır (32,33,34). Alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan herhangi bir yaştaki hastada ayırıcı tanıda mutlaka RSV düşünmelidir (35). Asya, Güney Amerika ve Afrika'daki birçok gelişmekte olan ülkede yapılan çalışmalarda, akut bronşiyolit saptanan çocukların yaklaşık %33-64'ünden RSV izole edilmiştir (36,37). Türkiye'de İstanbul'da yapılan ve iki periyotta yürütülen çalışmada akut bronşiyolitli bebeklerde nazofarengeal sekresyonlarda RSV %35 ve %39 oranında saptanmıştır(38). Bursa'da yapılan bir çalışmada ilk 6 ay içindeki akut bronşiyolitli olguların yarısında etken olarak RSV saptanmıştır(39). Ankara'da yapılan bir çalışmada Ocak-Mart aylarında 123 üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan 0-19 yaş hasta içerisinde 20 olguda RSV, 10 olguda influenza A, 6 olguda ise influenza B saptanmıştır(40). Yine Ankara'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, 24 ay altında ve ASYE bulgularıyla yatırılan riskli bebeklerde (gebelik yaşı<35 hafta, ya da <6 ay veya bronkopulmoner displazi ve/veya KKH olan <24 ay bebekler) EIAAbbott TestPack hızlı tanı testi ile % 29,5 oranında RSVsaptanmıştır(41).

RSV ayaktan izlenen hastalar dışında yatan hastalarda ve hastane enfeksiyonları kapsamında da önemli bir hastalık nedeni olabilir. Hollanda'da yenidoğan yoğun bakım servisinde yatan bebeklerde 12 yıllık retrospektif bir çalışmada kültür kanıtlı viral enfeksiyon hızı % 1 olarak saptanmış; bunlar arasında RSV enfeksiyonları (% 29) saptanarak, enterovirüslerden (% 39) sonra ikinci sırada bulunmuştur. Ardından rotavirüs (%10), CMV (%6), adenovirüs (%4) gelmiştir(30). İngiltere'de 2001-2002 kış sezonunda hastaneye başvuran <71 ay 613 çocukta % 12.2 RSV, % 7.1 influenza ve % 2.5 metapnömovirüs saptanmış, hastaneye yatış hızları RSV, influenza ve MPV için sırasıyla yüz binde 517, 144 ve 126 olarak bulunmuştur(42).

RSV enfeksiyonu ve/veya salgınları hastanelerde ek maliyetler getirebilir. ABD’de, yenidoğan yoğun bakım servislerinde gelişen bir RSV salgının ekonomik analizi yapılmış, ortalama gestasyonel yaşları 31 hafta ve doğum tartıları 1757gr olan , ortalama 34 günlük ve RSV kültür pozitif prematürelere RSV salgınına atfedilen ek maliyetin 1.15 milyon dolar olduğu saptanmıştır (43).

RSV enfeksiyonlarında mevsimsel özellik de önemlidir. RSV ile ilişkili kuzey yarımküre epidemileri Ekim ve Haziran ayları arasında oluşur. Epidemiler arası 7-12 ay gibi kısa bir süre veya 13-16 ay gibi uzun bir süre olabilir (44). Ülkemizde de İstanbul’da yapılan bir çalışmada akut bronşiyolitli olguların % 88’i Kasım-Nisan ayları arasında kliniğe başvurmuştur(38). Bursa’da yapılan bir çalışmada RSV’ye bağlı 241 akut bronşiyolit olgusunun % 92’sinin Ekim-Nisan ayları arasında başvurduğu, mevcut epideminin yaklaşık 7 ay kadar sürdüğü gözlenmiştir(39).

RSV’ye bağlı akut bronşiyolit bazı risk faktörü taşıyan bebeklerde daha ciddi klinik tablo ve daha yüksek mortalite oranına sebep olabilir. Daha önceden sağlıklı olup hastaneye yatışı gerektiren bebeklerde mortalite % 0,5-1 iken ciddi kardiyak bozukluğu olanlarda % 3-33, ciddi prematüre ve altta akciğer hastalığı olan bebeklerde ise % 3-5 arasındadır (45, 46, 47, 48, 49, 50). Amerika’da hastalıkları önleme ve kontrol merkezi (CDC) tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada 1979-1997 yılları arasında akut bronşiyolite bağlı 1806 ölüm (yılıda 66-127, ortalama 95 ölüm/yıl) gözlenmiş olup bu ölümlerin 1453’ünün (% 79) bir yaşın altındaki çocuklara ait olduğu bildirilmiştir (49). Risk faktörleri irdelendiğinde; akut bronşiyolit nedeniyle ölen çocukların % 9,9’unda KKH, % 5,5’inde akciğer hastalığı, % 4,2’sinde prematürite öyküsü saptanmıştır.

Avrupa, ABD ve Avustralya’da yapılan uluslararası işbirliği çalışmasında sağlıklı çocuklarda RSV’ye bağlı enfeksiyonlarda mortalite oranı %0,5 bulunurken, risk faktörü olan olgularda bu oranının % 3 ve üzerine çıktığı saptanmıştır (51). Gelişmiş ülkelerde akut bronşiyolitte hastaneye yatış oranı % 1-5 oranındadır. Bazı çalışmalarda bu oran risk faktörlerine göre % 15’lere çıkabilmektedir(47). Ancak gelişmekte olan ülkelerde virüs saptama tekniklerinin sık kullanılmaması, bu nedenle viral-bakteriyel enfeksiyon ayırımı yapılamaması, ailelerin evde yeterli destek tedavisi verememesi nedeniyle hastaneye yatış oranı daha fazla saptanmıştır. RSV ile ilişkili epidemiyolojik çalışmalarda en düşük atak hızı % 17 ile erişkinlerde, en yüksek atak hızı ise % 98 ile yoğun bakım ünitelerinde yatan ve önceden enfekte olmamış bebeklerde bulunmuştur. RSV’nin primer ve koprimer olgular dışında aile içinde sekonder atak hızı yaşlara göre değişir, <1 yaşta % 45 kadarken, 1-17 yaş arasında % 16-21 kadardır(52). Şehirde yaşayan popülasyondaki çocukların hemen hemen tamamı 2 yaşına kadar enfeksiyonu geçirir(44).

RSV günlerce yüksek titrelerde atılır, bu sıralarda bulaş riski en fazladır. RSV epidemisi sırasında başka sebeplerle hastaneye yatan bebeklerin (özellikle riskli bebekler) yatıştan bir hafta sonra % 45'i, 1 ay süresinde ise % 100'ü enfekte olur. Bulaş esas olarak enfekte sekresyonlarla kontamine yüzeylere dokunmakla olur. Küçük damlacık aerosollerindeki RSV düşük ortam neminde (% 20-30) stabil değildir, maksimal stabilite % 60 civarındaki nemde sağlanır(52) 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. Bulaşma esas olarak büyük damlacık veya kontamine sekresyonlar yoluyla olur. Hastanede diğer hastalara ve personele enfeksiyonun geçmemesi açısından gereken önlemler alınmalıdır. Hastadan hastaya temasın sınırlandırılması, ellerin dikkatle yıkanması, eldiven ve önlük giyilmesi ile RSV enfeksiyonunun hastane içi yayılımını önemli ölçüde azaltılabilir (53).

Hastada konjenital kalp hastalığı (özellikle pulmoner hipertansiyonla beraber sağdan sola şantı olanlar), bronkopulmoner displazi, reaktif hava yolu hastalığı, prematürelilik (özellikle 32 haftanın altında) ve küçük bebek(3 ayın altında), gastrointestinal hastalık (malnütrisyon dâhil), kistik fibrozis, immün yetmezlik, immünkompromize durum varsa riskli hasta grubuna dahil edilmeli, bunlarda hastaneye yatış öncelikli olarak düşünülmelidir. Ayrıca 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(54). Bu özelliklere sahip hastalarda da ciddi hastalık yönünden dikkatli davranılmalıdır.

## **8. 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 ve ufak bebeklerde nazal sekresyonun mililitresinde 10 üzeri 6 doku kültürü enfeksiyon dozu (TCID) 50 olacak titreye ulaşır. Erişkin gönüllülerde de bu titreye yakın düzey saptanmıştır. 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 kolerasyon saptanmıştır.

Virüs solunum yolu epitelinin tümü boyunca yayılır. Virüsün üst solunum yolundan alt solunum yoluna yayılma mekanizması açık değildir ancak aspire edilen sekresyonlar vasıtasıyla olabileceği düşünülmüştür (15). Virüs sitoplazmalar arasında kurulan köprülerle

hücreden hücreye geçebilmektedir, ancak bu yolun ana mekanizma olmadığı düşünülmektedir. Başka olası bir mekanizma da, enfeksiyonun alt solunum yoluna makrofajların göçü yoluyla taşınmasıdır.

Alt solunum yoluna yayılan virüs bronşiolit ve pnömoniye yol açmaktadır. Bebeklerin ve çocukların enfeksiyonu sırasında, viremi tanımlanmamıştır ancak RSV antijeni bu tür enfekte kişilerin dolaşımlarındaki mononükleer lökositlerinde tayin edilmiştir. Virüsün in vivo olarak mononükleer hücrelerde ve makrofajlarda düşük titrede çoğaldığı gösterilmiştir. Enfekte bebeklerin dolaşımlarında saptandığı bildirilen viral antijenlerin önemi açık değildir ve üzerinde incelemelere gereksinim vardır.

ASYE belirtileri, burun akıntısını takiben 1-3 gün içinde başlar. Bu dönemde virüs bronş ve bronşiolle yayılır. Alt solunum yolunda virüs titresi bilinmemektedir. Otopsi çalışmalarında fetal RSV pnömonisinde antijenin çok bol olduğu, fetal RSV bronşiolit olgularında ise az miktarda bulunduğu saptanmıştır. Bu çalışmada antijenin derin tabakalara penetre olmadığı ve respiratuar epitelin yüzeysel tabakalarına sınırlı kaldığı gösterilmiştir.

Bağışıklığı yetersiz olan bebek ve erişkinlerde fetal RSV enfeksiyonları tanımlanmıştır. Bu olgularda virüsün solunum yolunun dışına da yayıldığı ve böbrek, karaciğer ve miyokard gibi diğer organların tutulduğu gözlenmiştir (15, 55).

Bazı çalışmalarda klinik iyileşme olduğu halde üst solunum yolundan virüs atılımının devam ettiği saptanmıştır. Bazı araştırmacılara göre ise sekretuar antikor oluştuğu zaman ki bu genellikle klinik iyileşmeye denk düşmektedir, virüs atılımı sonlanır. Sağlam hücresel bağışıklık RSV enfeksiyonunun sonlandırılmasında ana rolü oynamaktadır. Ciddi bağışıklık yetersizliği olan hastalar virüsle persistan enfekte olurlar. Konjenital bir hastalığı, AIDS ya da immünoşüpresif droglarla tedavi sonucunda bağışıklık yetersizliği olanlarda bu gözlenir.

Bebeklerde ciddi RSV enfeksiyonuna bağlı patoloji, diğer solunum yolu virüslerinden kaynaklanan bronşiolit ve pnömoniye benzer. Bu tür enfeksiyon sırasında nekroz, bronşioler epitelin proliferasyonu ve silyalı epitel hücrelerinin harabiyeti vardır. Lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan peribronşioler infiltrat ve mukozal epitel hücrelerinin arasında lenfosit migrasyonu vardır. Submukozal doku ödemlidir. Mukus sekresyonu çok boldur. Bu ufak bronşiollelerin 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 (15, 56).

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, patogeneizde ve geç sekillerde de rol oynayabilir (1, 57, 58).

## 9-İmmünite

RSV'ye karşı immün cevap yaşa göre değişkenlik gösterir. RSV'ye karşı immünite hem antikor hem de hücrel karakterlidir ve enfeksiyon ile patolojinin düzeltilmesinde önemli rol oynar. Hem hücrel hem de humoral immünite virüsün eliminasyonunda önemlidir. Genellikle primer ve ilk enfeksiyonlar erken yaşlarda (bebeklikte) daha ciddi hastalık tabloları şeklinde (alt solunum yolu enfeksiyonları, akut bronşiyolit ve pnömoni şeklinde) olma eğilimindedir. RSV enfeksiyonunda immünite kısa süreli ve inkomplet olup reenfeksiyon yaşam boyunca yaygındır. Ama özellikle büyük çocuk ve erişkinlerdeki reenfeksiyon genellikle daha az şiddetlidir, bu kısmi edinsel immünite ve akciğer hava yollarının yaşla orantılı artışı ile ilişkilidir. Serum antikorları akciğer hastalığını önleyebilir, ama lokal antikorlar az oranda ise ÜSYE gelişimini önleyemeyebilir.

RSV'ye konak yanıtı özellikle bir yaş altında geçici ve inkomplettir. Bu bebekler primer enfeksiyondan sonra reenfeksiyona çok duyarlıdır. Sağlıklı erişkinlerde bile RSV enfeksiyonu sonrası zayıf bir koruyucu immün yanıt gelişir. Etkili serum antikorları ancak birkaç enfeksiyon sonrası gelişebilir. Serum nötralizan antikorları koruyucu özelliindedir. Serumdaki 1/200-1/400 üstü titredeki nötralizan antikor düzeyi kişiyi alt solunum yolu enfeksiyonundan korur(59).

Günümüzde özellikle bronkopulmoner displazili bebeklere RSV mevsiminde yüksek titrede RSV- IVIG ve anti-RSV nötralizan antikor (palivizumab, synagis) profilaktik olarak verilmekte olup bu antikorlar bebeği RSV enfeksiyonundan korumaktadır. Anti-RSV nötralizan poliklonal antikorun 25-30 µg/ml ve üzerindeki serum konsantrasyonu koruyucudur(45). Profilaksi verilen bebeklerde RSV enfeksiyonunun daha az görülmesi bu antikorların koruyucu olduğu görüşünü desteklemektedir (45,60). Enfeksiyon sonrası lokal nazal antikor gelişir ama uzun süreli koruması yoktur, bu nedenle erişkinler ömür boyunca semptomatik RSV-üst solunum yolu enfeksiyonu geçirebilirler. Eğer serumdaki antikorlar yeterli konsantrasyonda akciğerlere ulaşır ise koruyucudur. Transplasental antikorlar çocuğu kısmen korur ancak enfeksiyon riski ve şiddetini düşürür.

Enfeksiyondan korunma için bir enfeksiyon etkenine karşı koruyucu antikor değerinin ne olduğunun bilinmesi önemlidir; bu durum ayrıca aşı çalışmalarında da önemlidir. Antikor düzeylerinin kinetik hesaplamaları bu koruyucu antikor titresinin ne kadar bir süre devam

ettiği konusunda da fikir verebilir. Önceden geçirilen RSV enfeksiyonu sonrası antikor yanıtları sonraki RSV enfeksiyonlarının daha hafif geçmesini sağlayabilir. Anneden geçen maternal nötralizan anti-RSV antikorları bebeği koruyabilir ve hastalığı daha hafif geçirmesine sebep olabilir. Doğum sonrası ilk 2 ay içinde maternal kaynaklı transplental geçişli pasif antikor kazanımı yenidoğanı RSV'ye karşı koruyabilir. Maternal antikorlar ilk 6 ay içinde hızla azalır ve bebekler genellikle 2-4 aylar arasında RSV'ye duyarlı hale gelir. Bursa'da yapılan bir çalışmada, doğum anında maternal kaynaklı % 83 anti-RSVIgG pozitifliği, birinci ayda % 73 olarak devam etmiş ve doğum anındaki ortalama antikor titrelerine kıyasla 1. ay ortalama antikor titrelerinde %45 oranında azalma saptanmıştır. Üçüncü ayda % 6 anti-RSV-IgG pozitif saptanmış olup bebeklerde bu aydan itibaren RSV'ye duyarlığın başladığı saptanmıştır(39). Yine aynı çalışmada anti-RSV-IgG enfeksiyondan koruyabilmesi için gerekli konsantrasyon değerinin (cut off değeri) 20 RU/ml olması gerektiği belirtilmiştir (39).

Muhtemelen maternal antikorların varlığına bağlı olarak özellikle ilk 3 aydaki primer enfeksiyonlarda daha zayıf antikor yanıtı olur. İlk 6 aydaki primer enfeksiyonlarda antikor yanıtı daha büyük çocuklara göre genellikle daha azdır ve esas olarak serum IgG artışından ziyade sekresyonlardaki mukozal IgA artışı şeklinde olmaya eğilimlidir(61). 6 aydan sonra meydana gelen primer enfeksiyonlarda antikor yanıtı daha fazladır ve oluşan antikor yanıtı IgM, IgA veya IgG şeklinde olabilir; bu yanıtlar meydana gelen solunum yolu enfeksiyonu tipinden bağımsız olarak tekrarlayan enfeksiyonlarda giderek artma eğilimindedir.

Gönüllülerde yapılan çalışmalarda serum IgG yüksekliğinin sekresyonlardaki IgA'ya göre reenfeksiyonlardan korunmada daha önemli olduğu gösterilmiştir(28). Hücrel immünite: epitelyal hücreler ve alveolar makrofajlar enfeksiyon sonrası selüler immünitenin uyarılmasında anahtar rol oynarlar. Bu hücreler kemokin, proinflamatuvar sitokin ve mediatörleri salarlar [IL-1, IL-6, IL-8, TNFalfa, makrofaj enflamasyon proteini (MIP)-1 alfa, RANTES gibi](62). Bu sitokin ve kemokinlerin kısmen bile olsa hava yolu enflamasyonu, bronşiyal hiperreaktivite ve solunum yolu semptomlarında rolü vardır. Bu kimyasalların enfeksiyonun tüm klinik bulguları geçtikten sonra bile aylarca salınımı devam edebilir(48,61). Hücrel immünite RSV enfeksiyonuna yanıtta, iyileşmede, hastalığın çabuk sonlandırılmasında ve wheezing gelişiminde önemlidir. Hücrel immün yetmezlik sendromu olan çocuklarda solunum sisteminde bol miktarda virüs çoğalması ile karakterize atipik progresiv pnömoni görülür, ama beklenenin aksine wheezing gelişmez.

**RSV ile oluşan ASYE u patogenezinde rol oynayan immünolojik mekanizmalar:**

**a) RSV spesifik IgE'nin rolü:** RSV'ün neden olduğu bronşiolitten sonra %22- 76 oranında tekrarlayan wheezing atakları görülebilmektedir. RSV enfeksiyonu ile wheezing ilişkisi bazı RSV ile enfekte hücrelerin IgE ile kaplı olmasından dolayı araştırılmıştır. Wheezingli bebeklerin nazofaringeal sekresyonlarında RSV spesifik IgE %45 oranında saptanırken, wheezingi olmayanlarda hiç saptanmamıştır (1,63).

**b) Zararlı hücrel immün yanıtın rolü:** Astımlı hastalar alevlenmeler sırasında T lenfosit aktivasyon belirtileri gösterirler ve T helper 2 (Th2) sitokinleri olan IL-4 ve IL-5 salınımı artarak IgE yapımı ve eozinofili artar. Astımlı hastaların T helper 1 (Th1) sitokini olan interferon gama yapımları ise çok düşüktür veya yoktur. İnsan ve farelerde glikoprotein G'yi (RSV tutunma proteini) tanıyan RSV spesifik T hepler hücreler, Th 2 CD4 pozitif hücrelerdir. Yapılan bir çalışma sonucunda bronşiolitin hücrel immünitinin aktivasyonunu izlediği, wheezingin bir Th-2 yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu hücreler primer olarak IL-4, IL-5, IL-10 yaparlar. Etkili bir antiviral yanıt ise, Th1 tipi bir yanıt ve efektif bir sitotoksik T hücre popülasyonunun varlığını gerektirir. Bundan dolayı glikoprotein G'yi tanıyan CD4 pozitif Th-2 hücrelerinin aktive olduğu bir durumda wheezing ortaya çıkmaktadır. Th-2 T hücre popülasyonları, hem fiziksel temas sağlayarak, (CD40/CD40 ligand karşılıklı ilişkisi) hem de IL-4 yapımı yoluyla B hücrelerinin IgE yapımını sağlarlar. Yani RSV ile enfeksiyon, RSV'e karşı Th-2 yanıtının bir sonucu olarak RSV-spesifik IgE yapımını indüklemektedir (63,64). Tüm bu ortaya konan mekanizmalara göre; RSV enfeksiyonu ile birlikte ve enfeksiyonun sonrasında ortaya çıkan wheezing, Th-2 tipi hücrel immün yanıtla ilişkili iken, RSV'e karşı immünitinin gelişmesi ve enfeksiyondan iyileşme büyük oranda, F glikoprotein spesifik sitotoksik T lenfosilerin aracılık ettiği hücrel immün yanıtı bağlıdır (1,17).

**c) Lökotrien C4 ( LC4 ) ün rolü:** RSV ile oluşan ASYE'lerinde LC4'ün rolü de araştırılmıştır. LC4 astımda hava yolu hiperreaktivitesinde major rol oynayan potent bir düz kas konstriktörü ve mukus yapımı uyarıcısı olan kimyasal bir medyatördür. LC4, RSV bronşiolitli bebeklerin nazofaringeal sekresyonlarında, RSV üst solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların sekresyonlarında daha fazla oranda ve miktarda bulunmuştur. LC4, RSV-IgE yanıtı olanlarda, olmayanlardan daha fazla oranda bulunmuş ve LC4 konsantrasyonları, RSV-IgE yanıtı ile direk olarak kolerasyon göstermiştir (1).

**d) Alveolar makrofajların rolü:** Son yıllarda epitel hücrelerinin dışında makrofajların da RSV enfeksiyonu için hedef olduğu ve lokal immün yanıtı düzenleme kapasitesine sahip çeşitli sitokinler ve mediatörleri salgıladıkları gösterilmiştir. In vivo çalışmalarda makrofajların da RSV ile enfekte olduğu, enfeksiyöz virüsü çoğalttığı ve klas II HLA-D2, IL-1alfa ve TNF alfa proteinlerini birlikte eksprese ettiği, böylece akciğer immün yanıtını ve RSV'ün neden olduğu doku hasarını düzenlediği gösterilmiştir. Makrofajlar virüs enfeksiyonunu ve virüslerin replikasyonunu çeşitli mekanizmalarla sınırlayabilir. RSV enfekte alveolar makrofajlar ile yapılan in vitro çalışmalarda, efektör hücrelerin toplanması ve virüse karşı hücresel direnci değiştirme kapasitesine sahip antiviral sitokinlerin yapımının esas savunma mekanizması olduğu sonucuna varılmıştır. RSV hücreden hücreye sinsisyum formasyonu yoluyla yayılma kapasitesiyle, hücre dışı alanda inaktivasyondan kurtulabilir (58).

**e) Epitelyal hücrelerin rolü:** Son yıllarda epitel hücrelerinin patogeneizde aktif rolü olduğunu gösteren veriler elde edilmiştir. Normal koşullar altında epitel tabaka, çevre ile hava yolunun iç kısmı arasında esas hücresel bariyerdir. Ancak enfeksiyon etkenleri gibi çevresel uyarılarla temastan sonra epitel doku çeşitli proinflamatuvar mediatörler ve sitokinler salgılayarak lokal enflamatuvar yanıtları değiştirme yeteneğine sahiptir. Epitel hücreleri tarafından yapılan ve hedef hücre seçiciliği olan kemokinler (lökosit kemotaktik moleküller) enflamatuvar hücrelerin mukozal dokularda toplanması ve aktivasyonunu düzenler. Kemokinlerin 2 alt grubu vardır: CXC ve CC kemokinler, CXC kemokinlerin nötrofiller üzerinde potent aktivitesi varken, CC kemokinler eozinofil, bazofil ve monosit fonksiyonlarının aktivatörüdür. CC kemokinler; monosit kemotaktik protein (MCP-1), makrofaj enflamatuvar protein (MIP-1), ve RANTES (Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted) dir. RSV enfeksiyonunun RANTES yapımını indüklediği in vitro olarak gösterilmiştir. RSV ile enfeksiyonu izleyerek RANTES geni transkripsiyona uğrar ve hem nazal, hem de adenoid kökenli epitel hücrelerinde bu proteinin miktarı artar. RANTES eozinofiller, bazofiller ve hafıza CD4 pozitif T hücreleri için kuvvetli bir kemoatraktandır ve eozinofilik katyonik protein ekzositozunu indükler. Eozinofil ve bazofillerin toplanması ve aktivasyonu nazofaringeal sekresyonların histamin ve eozinofilik katyonik protein konsantrasyonlarının artmasına yol açar. Bu kimyasal maddeler de wheezingi indükler. Son zamanlarda RANTES ve MIP-1, CD8 pozitif T lenfositlerden salınan HIV-baskılayıcı moleküller olarak dikkat çekmekte ve antiviral aktiviteleri araştırılmaktadır (65).

**f) RSV nin akciğerde kronik olarak kalması ve kronik hava yolu enflamasyonunu uyarması:** Bronşiolit sonrası gelişen wheezingin nedeni olarak ileri sürülen diğer bir mekanizmadır. Kobaylarda inokülasyondan 60 gün sonra RSV genomik RNA ve proteininin akciğerde bulunduğu ve bunun histopatolojik olarak bronşioler nötrofil infiltrasyonunun daha fazla olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66).

**g) Sürfaktanın rolü:** Akut bronşiolitli bebeklerin bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında surfaktan protein-A (SP-A) ve desatüre fosfotidil kolin (DSPC) düşük bulunmuş ve surfaktan eksikliği veya disfonksiyonunun havayolu obstrüksiyonunu arttıracığı ileri sürülmüştür. Bronşiolitte bronkodilatör tedaviye yanıtın her zaman iyi olmaması ve prematüre doğanlarda hastalığın daha ağır seyretmesinin de bu görüşü desteklediği düşünülmüştür. Sürfaktanın alveoler sağlamlık üzerindeki iyi bilinen etkilerine ek olarak, küçük havayollarının sağlamlığını da etkilediğine dair kanıtlar vardır. Bronşiolitte surfaktan anormalliklerinin ortaya konması, mekanik ventilasyon gerektiren ağır olgularda surfaktan tedavisinin bir yararı olup olmayacağını belirlemede önemlidir ve bu konuda araştırmalar sürmektedir (67).

## 10.Bağışıklık

RSV enfeksiyonu sonrasında gelişen antikorlar uzun süreli koruma sağlamazlar. Primer enfeksiyon hastalığın tekrarını önlemez, ancak çocuğun ileride hastalığı daha hafif geçirmesini sağlar. Bebeklerde de anneden geçen antikorlar enfeksiyona karşı tam koruma sağlamazlar. Ancak anneden geçen antikorların çok yüksek seviyede olması, bebekleri ciddi RSV enfeksiyonlarına karşı koruyabilmektedir (68). Yetişkinler de RSV enfeksiyonuna karşı tam bağışıklığa sahip değildir. Klinik, genellikle soğuk algınlığı şeklindedir. Büyük çocukların tümü ve yetişkinler, RSV'ye karşı nötralizan antikorlara sahiptirler. Bu yaş gruplarında geçirilen enfeksiyonlar reenfeksiyon şeklindedir (20). Primer enfeksiyon sırasında oluşan nötralizan antikorların titresi ile reenfeksiyona karşı hassasiyet arasında ilişki yoktur. Bu antikorlar kısa süreli olması nedeni ile reenfeksiyona karşı koruma sağlamazlar. 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 enfeksiyonunda lokal antikor üretimi son derece önemlidir. Çünkü virüsün yayılımı mukozalarda hücreden hücreye olmaktadır. RSV ile enfekte çocukların burun

salgılarında da nötralizan aktivite saptanmış, ancak hastalığın şiddeti ile arasında bağlantı kurulamamıştır. Salgısal IgA'nın oluşumu ile solunum salgılarındaki virüs elimine edilmektedir. Her ne kadar bu özgül IgA antikor yanıtı virüsü nötralize etmese de varlığı virüsün titresindeki azalmayla uyumludur. Alt solunum yollarının RSV enfeksiyonlarına karşı korunmasında serum antikorlarının yüksek seviyeleri rol oynarken, üst solunum yollarının korunmasında ise lokal immünite daha önemli gibi görünmektedir. RSV ile enfekte çocukların salgılarında özgül IgM, IgG, IgE antikorlarının varlığı da gösterilmiştir. IgM, erken ortaya çıkıp kaybolurken IgG daha geç oluşur. Küçük çocukların F ve G proteinlerine karşı oluşan salgısal ve serum antikor yanıtları benzerdir. Küçük bebeklerde ise antikor yanıtı daha düşük olup özellikle G proteinine karşı daha da düşüktür. IgA ve IgE yanıtı, F proteini ile ilişkilidir (69).

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 (70,71).

Sonuç olarak, RSV'ye karşı immünitede hem hümorale hem de hücresele yol birliktedir (72,73). RSV ile enfeksiyon başlangıcında 1-3 gün içerisinde erken lokal immünite oluşur. Bu virüsle enfekte respiratuvar epitelin IgA ve IgM ile kaplanmasını içerir. Sonraki günlerde ise spesifik antikorlar nazofaringeal sekresyonlarda görülür. Bunlar özellikle IgA sınıfındadır. Lokal immün yanıtla eş zamanlı olarak sistemik humoral yanıt da oluşur. RSV enfeksiyonlarının hücresele immunitayı indüklediğine dair birçok kanıt vardır. Sitotoksik T lenfositleri aracılığıyla virüsün solunum yollarında sınırlanması, hücresele immünitesi bozuk olan çocuklarda virüsten kurtulmanın uzun sürede olması ve de hastalığın daha ağır, bazen de fatal seyretmesi bunlardan bazılarıdır. Hayatın ilk ayında spesifik lenfosit transformasyonu sıklıkla saptanır. Ancak bu bulgunun, hastalığın ciddiyeti, iyileşme ve korunma ile korelasyonu gösterilememiştir. RSV enfeksiyonlarında, gerek yetişkinlerde gerekse çocuklarda nazofarenks sekresyonlarında çok düşük olmakla beraber interferon cevabı saptanmaktadır (15).

## 11. Tanı

### 11.1. Klinik Tanı

Virüslerin çoğu benzer klinik belirtilere yol açtığından sadece fizik muayene ile RSV enfeksiyonu tanısının konulması imkansızdır. Altı aydan küçük bebeklerdeki tüm bronşiolit veya bronkopnömoni vakalarında RSV enfeksiyonundan şüphelenilmelidir. Çünkü altı aydan küçük bebeklerde bronşiolite en fazla sebep olan virüs RSV'dir. RSV'ün ayırıcı tanısında, parainfluenza virüslerinden özellikle parainfluenza tip 3, adenovirüsler ve Chlamydia trachomatis enfeksiyonları düşünülmelidir. İmmün yetmezliği olan çocuklarda Pneumocystis carinii enfeksiyonunun belirtileri ile karışabileceği de göz ardı edilmemelidir. RSV'ün bazen bakteri nedenli pnömonilerden ayırımı yapılamayabilir. Bunun yanında çevresel allerjenlerin neden olduğu veya yabancı cisim aspirasyonuna bağlı olarak gelişen bronkospastik hastalık olasılığı da ayırıcı tanıda düşünülmelidir (15). Bronşiolitin ayırıcı tanısında, yabancı cisim aspirasyonu, akut astım atağı, anaflaksi, krup, bakteriyel bronkopnömoni, salisilat zehirlenmesi, bronkopulmoner displazi, konjenital kalp ve akciğer hastalıkları, kistik fibrozis, kardiyak yetmezlik, H tipi trakeoözofageal fistül, primer silyer diskinezi, gastroözofageal reflü, trakeomalazi, bronkomalazi, vasküler ringler yer almaktadır (15, 68, 71).

### 11.2. Laboratuvar Tanısı

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 ile veya Direkt Floresan Test (DFT) ve Enzym-linked Immunosorbent Assay (ELISA) gibi hızlı tanı testleri kullanılarak virüsün antijen yapısının gösterilmesi ile konulmaktadır (25). Ayrıca RSV genomunun saptandığı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile de virüsün direkt tanısı mümkündür (25,73). Bunlarla beraber RSV antijenlerine karşı oluşan antikor yanıtı; nötralizasyon testi (Nt), KBD, ELISA ve Indirekt Floresan Test (IFT) gibi serolojik testlerle gösterilir (25).

RSV sadece solunum yolu kaynaklı doku ve salgılarda bulunur. Bu nedenle enfeksiyonun etyolojik tanısı için materyal olarak; burun, boğaz ya da nazofarengeal sürüntü örnekleri veya yüksek oranda virüs içeren burun yıkama suyu alınmalıdır. Serolojik tanı için hastalığın başında ve bundan 2 hafta sonra olmak üzere iki kez kan alınır. Ayrıca burun yıkama suyunda IgA da aranabilir.

## **Hücre Kültüründe Üretim**

Hücre kültüründe izolasyon, viral enfeksiyonların tanısında "altın standart" olarak tanımlanan en duyarlı ve en özgül yöntemdir. Viroloji laboratuvarının bel kemiği olarak tanımlanmaktadır. Son 15 yıl içinde bu alanda büyük değişiklikler olmuştur. Santrifüj kültür yöntemi ile ilk kez özellikle yavaş üreyen virüslerin tanısında klinisyenlere zamanında sonuç verme olanağı sağlanmıştır (74). Solunum sinsisyal virüsü son derece labildir. Ya hemen, ya da büyük ısı değişikliğine maruz kalmadan hücre kültürüne ekilmelidir. Donma-çözme işlemine çok duyarlıdır. Enfektivitesinin %90'nını, hücre kültürü besiyerinde 37°C' de 24 saatte kaybeder. Oysa bu kayıp, 4°C' de iki ile üç günde çok azdır. pH kontrolü enfektivite kaybını önlemede çok önemlidir. Enfektivitenin korunabilmesi için pH 7,5 olmalıdır (75,76). İnsan heteroploid hücreleri, örneğin Hep-2 ve HeLa hücreleri virüse duyarlıdır. Ancak bu hücrelerin duyarlılığı da değişkenlik gösterir ve duyarlılığın devamlı kontrolünü gerekli kılar. RSV'nin karakteristik sitopatik etkisi sinsisyum oluşturmaktır. Ayrıca eosinofilik sitoplazmik inklüzyonlar oluşur. Sinsisyumlar hücre kültürüne inokülasyonu takiben 2-7 günde, sıklıkla 3 ile 5. günlerde oluşur. Kalsiyum hücre füzyonu için gereklidir, kalsiyum içermeyen besiyerinde sitopatik etki oluşmaz (76,77). Farklı RSV suşları hücre kültüründe farklı hızlarda ürer ve sitopatik etki oluşturur. Genellikle B alt grubundan virüsler daha güçlü ürer ve karakteristik sinsisyumu oluşturmayabilir. Solunum sinsisyal virüsünün 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 (15).

Üst solunum yolundan virüs izolasyonu, yeni enfeksiyonu gösterir, çünkü bu bölgeden atılım genellikle hastalık başladıktan en çok 10-14 gün sonraya kadar devam eder. Üst solunum yollarında uzun süre saptanabilen ve normal florada kabul edilebileceği bildirilen tek virus Herpes simpleks virüsüdür. Herpes simpleks virüsünün normal erişkinlerin %5'inin üst solunum yolundan izole edilebileceği bildirilmektedir. Solunum yolundan adenovirüs izolasyonu da dikkatle yorumlanmalıdır. Adenovirüs ile akut viral enfeksiyonu takiben asemptomatik virus atılımı, 18 ay kadar devam edebilmektedir. Virüsleri hücre kültüründe üreme özelliklerine göre 3 grupta toplamak mümkündür:

- 1) Rutin hücre kültürü teknikleri ile kolaylıkla ve sıklıkla izole edilenler: Adenovirüs, İnfluenza A ve B,
- 2) Gerek virüsün stabilitesi, gerekse özel kültür şartlarına gereksinimi nedeni ile izolasyonu nispeten güç olanlar: Solunum sinsisyal virüsü, Parainfluenza virüsleri, Rinovirüsler,
- 3) Özel donanımlı laboratuvarlarda üreyenler: Koronavirüsler.

Hücre kültürü için kullanılacak örneğin uygun bölgeden ve zamanında alınması gerekir. Çoğu solunum sistemi enfeksiyonu etkeni virüs kısa sürede atılır. Buna bağlı olarak örnek, hastalığın erken döneminde özellikle ilk 3 gün içinde alınmalıdır. Bakteri ve mantar enfeksiyonundan farklı olarak, viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında alt solunum yolu örneklerine gereksinim yoktur. En uygun örnek, nazofarenksten sonda kullanılarak aspirasyonla alınmış örnektir. Eğer başka nedenlerle alınmışsa bronkoalveolar lavaj sıvısı da kullanılabilir. Kişide bağışıklık yetersizliği söz konusu ise bronkoalveolar lavaj sıvısına gereksinim vardır. Örnek, özel transport besiyerinde ve buz üzerinde mümkün olduğunca çabuk laboratuvara gönderilmelidir. Özellikle RSV izolasyonunda, örneğin dondurup bekletmeden hemen 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 (74, 78).

### **1. Klasik Hücre Kültürü**

Bu yöntem uygun hücre kültürünün seçilmesine, uygun örneğin inokülasyonuna, inoküle edilen hücrelerin uygun şartlarda devamına ve hücrelerin virüs varlığı açısından incelenmesine (sitopatik etki, hemagglütinasyon gibi) ve immünolojik reaktifler ile kültürün konfirmasyonuna dayanır. Gerek "shell-vial" yöntemine, gerekse antijen tayinine üstünlüğü, beklenen virüslerin dışındaki virüslerin de izolasyonuna olanak sağlamasıdır (76). Solunum sinsisyal virüsünün, klasik hücre kültüründe izolasyonu için kullanılacak en uygun hücreler, PMK, Hep-2, A549 ve HeLa'dır. Klasik hücre kültürü, genellikle yavaş olmasından dolayı eleştirilir. Klasik hücre kültürü ile RSV izolasyonu genellikle 7 günde olur (74).

### **2.Santrifuj ile Kültür (Shell-Vial) Yöntemi**

Viroloji alanında 1980'li yılların en heyecan verici uygulaması santrifuj kültür yöntemidir. Virolojide bu yöntem ilk kez sitomegalovirüsün üretilmesinde kullanılmıştır. Bu yöntemde kültür ve antijen tayini yöntemleri birleştirilmektedir. Örnek, hücre kültürü üzerine santrifuj edilir, böylece hücrelerin enfeksiyonu kolaylaştırılmış olacaktır. 1-3 gün sonra sitopatik etki oluşumunu beklemeden enfekte hücrelerdeki viral antijenler, işaretli özgül monoklonal antikorlar ile boyanır. Floresan ile işaretli monoklonal antikor kullanıldı ise özel floresan mikroskopunda, peroksidaz ile işaretli monoklonal antikor kullanıldı ise ışık mikroskopunda incelenerek enfekte hücreler saptanır. Santrifuj ile kültür yönteminin duyarlılığı %70-100 olarak bildirilmektedir. Bu yöntemin dezavantajı klasik hücre kültürüne göre daha az duyarlı oluşudur. Hızı ise bu yöntemin tercih edilme nedenidir. Yöntemin

duyarlılığı çeşitli faktörlere bağlıdır. Bu faktörler kullanılan hücrenin çeşidi, yaşı, kullanılan şişe sayısı, santrifüj hızı, boyamada kullanılan monoklonal antikorun seçimi şeklinde ayılabılır. RSV'nin santrifüjle kültür yöntemiyle izolasyonunda PMK, Hep-2, A549 ve MRC-5 hücreleri kullanılabilir (74,78, 79, 80, 81).

### **3. Antijen Tayini**

1980'li yıllarda diyagnostik virolojideki bir diğer önemli gelişme, klinik örneklerden viral antijenlerin tayininin yaygın olarak kullanıma girmesidir. Bu amaçla immunofloresan tetkik (IF), enzim immunoassay (EIA), immunokromatografik yöntemler kullanılmaktadır. Monoklonal antikorların kullanıma girmesiyle bu yöntemlerin özgüllük ve duyarlılıkları artmıştır. Viral enfeksiyonların laboratuvar tanısında en sık kullanılan yöntemlerden biri viral antijen tayinidir. Örnekte mevcut bulunan viral antijenin identifikasyonu için hastadan alınan örneğe direkt olarak test uygulanır.

Viral antijen tayininde çeşitli yöntemler kullanılır. İmmunofloresan, enzim immunoassay ve immunokromatografik yöntemler şu anda en sık kullanılanlardır. Pasif aglütinasyon da daha az sıklıkla uygulanmaktadır. Bu yöntemlerden herhangi biri örnekte viral antijeni tayin için kullanıldığı zaman test sisteminde bilinen bir antiviral antikor kullanılır. Kullanılan antikorun hedef antijene bağlanması, klinik örnekteki antijenin, bilinen antiviral antikor için spesifik antijen olduğunu gösterir. Böylece örnekteki bilinmeyen virüs tanımlanmış olur.

RSV antijeninin saptanmasında son yıllarda enzim immunoassay teknikleri immunofloresan antikor boyama tekniklerinin yerini almaktadır. Bu amaçla, kantitatif solid faz ya da kalitatif membran enzim immunoassay kitleri kullanılmaktadır. Solid faz enzim immunoassay, anti-RSV antikoruna ile kaplı solid bir desteğe RSV antijeninin yakalanması esasına dayanır ve sonuçlar spektrofotometre ile kantitatif olarak okunur. Membran enzim immunoassay ise hasta başı test olarak geliştirilen daha basit ve spektrofotometri gerektirmeyen bir yöntemdir. Respiratuvar sekresyon örneği bir membrandan geçirildikten sonra üzerine anti-RSV antikoruna eklenir. Örnekte RSV antijeni varsa renk değişikliği olur ve sonuç pozitif olarak değerlendirilir (82,83).

Viral enfeksiyonların tanısında viral antijen tayininin pek çok avantajı vardır. En önemli avantajı hızlı oluşudur, sonuç 30 dakika ile 3 saat içinde çıkar. Antijen tayini için virüsün izolasyonu gerekli değildir. Böylece uzun inkübasyona gereksinim elimine edilmiş olur. Bu yöntemler genellikle iyi standardize edilmiştir. Uygulayan teknisyen için ek bir deneyim gerekli değildir. Çoğu klinik laboratuvarda mevcut cihaz yöntemin uygulanması için

yeterlidir. Özel donanıma ihtiyaç yoktur. Yöntem virüsün çoğaltılmasına dayanmadığı için örneğin transportu ve işlemi virüs izolasyonu kadar kritik değildir. Virüs inaktive olduğu halde viral antijenler halen tayin edilebilirler. Ayrıca standart hücre kültürlerinde üremeyen virüslerin de antijenleri viral antijen tayini yöntemleriyle saptanabilir (76,84).

Viral antijen testi ile enfeksiyonun başlangıcını takiben birkaç gün veya hafta içinde virüs tayin edilebilir. Enfeksiyonun geç evresinde virüs özgül antikoru ile bağlanacağından nonenfeksiyöz hale gelir ve kültürde izole edilemez. Antijen tayin testleri inaktive virüsü de tayin eder. Bu nedenle antijen testi viral kültüre oranla daha uzun süre pozitif sonuç sağlar. Viral antijen testlerinin ana dezavantajı, bu yöntemlerin virüs izolasyonu kadar duyarlı olmayışıdır. Çeşitli viral antijenleri tayinde kullanılan yöntemlerin duyarlılığı uniform değildir ve testin metodolojisine ve tayin edilmeye çalışılan virüse bağlıdır. Hemen hiçbir hücre kültüründe virüs izolasyonu ile karşılaştırıldığında %100 duyarlı olarak bildirilmemiştir. Ancak monoklonal antikoların kullanıma girmesiyle çoğu viral antijen tayin eden yöntem özgül sonuçlar vermektedir, bu da pozitif sonuç için yüksek prediktif değer demektir.

Viral antijen tayin yöntemlerinin dezavantajlarından birisi de, sadece aranılan virüs ya da virüsleri saptayabilmesidir. Yani hekimin şüphelendiği virüsü bildirmesine gereksinim vardır. Oysa hücre kültüründe uygun hücre kültürleri, çeşitli virüsleri üretebilir. Viral antijen tayini ile eğer klinisyen doğru virüsten şüphelenmemiş ise viral enfeksiyonların tanısı atlanabilir. Viral antijen tayini ile etken virüs saptanamaz ise viral etiyojolojiyi 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 kendini elde etmek için virüs izolasyonu gereklidir ve antijen tayininin kullanılması uygun olmaz. Herpes simpleks virüs (HSV), solunum sinsisyal virüs, diğer solunum yolu virüsleri ve rotavirüs antijen tayin yöntemleri ile kolaylıkla tayin edilmektedirler. Enterovirüsler gibi diğer virüsler bu yöntemlerle nadiren tayin edilirler. Viral antijen tayin yöntemleri hücre kültüründe izole edilen virüslerin identifikasyonunda da kullanılabilir. Hem immunofloresan hem de enzim immunoassay sıklıkla bu amaçla kullanılır (76,85,86).

#### **4.İmmunofloresan Yöntemi**

Floresan boyalar, kısa dalga boylu ışığı emerler ve çevreye uzun dalga boylu ışığı yayarlar. Monoklonal antikolar, floresan boyalarla kovalan bağlarla bağlanabilirler. Bu olay monoklonal antikoların özgül antijenleri ile birleşmelerini etkilemez. İmmunofloresan

yöntemi bu boyaların kullanıldığı bir yöntemdir. Fluorescein isothiocyante ve rhodamine B en sık kullanılan floresan boyalardır. Fluorescein isothiocyante mavi ışığı emer ve yeşil ışığı saçar. İmmunofloresan yönteminde, özel floresan mikroskoplar kullanılır. Kullanılan floresan boyanın özelliğine göre özel bir filtre yardımı ile örnek üzerine belirli dalga boyundaki ışık düşürülür. Örnekte floresan boya ile bağlı antikorla birleşmiş antijen varsa, floresan boya üzerine düşen ışığı alır ve daha uzun dalga boylu ışığı çevreye saçar. Floresan mikroskopundaki her bir floresan boyaya göre seçilen ikinci özel bir filtre tarafından saçılan dalga boyunun göze ulaşması sağlanır. Bu durumda floresan boya olarak fluorescein isothiocyante seçildiğinde uygun özel filtreler kullanıldığı takdirde antijen antikor kompleksinin olduğu yerde yeşil sarı renk görülecektir (87).

İmmunofloresan yöntemi, direkt ve indirekt olarak başlıca iki şekilde uygulanabilir. Direkt yöntemde floresan boya ile virüse özgül antikor bağlanmıştır. İndirekt yöntem iki aşamalıdır. Primer antikorların antijenle reaksiyona girmesi sağlanır. İkinci aşamada özgül kompleksler floresan boya ile işaretli türe özgü antikor kullanılarak saptanır. Direkt IF, basit ve hızlıdır. İndirekt yöntemin avantajlarından biri, virüse özgü primer antikorlar aynı hayvan türünde hazırlandığı takdirde tek bir işaretli antikor kullanılmasıdır. İndirekt IF, uzun zaman alır ve nonspesifik yanıt verme riskleri direkt IF' dan fazladır. Ancak indirekt IF, direkt IF'den daha duyarlıdır. Antikompleman IF ya da floresanla işaretli avidinbiotin antikorların kullanıldığı indirekt yöntemler duyarlılığı artırır (88). İmmunofloresan ile tanıda kullanılan örnekler 4 çeşittir: aspirasyon sıvısı, nazofarenks sürüntüsü, dokunun direkt olarak lama uygulanması ile elde edilen preparat ya da "frozen" kesittir.

İmmunofloresan testi kullanılacağı zaman geleneksel olarak yapılan; hastadan enfekte bölgeden örnek toplanması, lamda smear hazırlanması, havada kurutulup laboratuara gönderilmesidir. Smear genellikle tüm lamı kaplar ve mukus, kan ve püy içerebilir ve bunların tümü antikorları nonspesifik olarak bağlayabilir ve başarılı immunofloresan testi için mukus, kan ve püyden hiçbirinin materyalde bulunması istenmez. İyi kalitede immunofloresan testi sonucu için hastanın örneği sağlam enfekte hücre içermelidir. İşlem sırasında değerlendirilen bu hücrelerdir. Yeterli sayıda hücre içermeyen örnekler immunofloresan testi ile değerlendirilmemelidir.

Enfekte hücrelerin toplanabilmesi ve nonspesifik sonuçların önlenmesi için gerekli önlemlerin alınması çok önemli olduğu için çoğu laboratuvar smear hazırlama aşamasını kendi uygular. Bu laboratuvarlar örneklerin aynen viral kültür için alınmasını tavsiye eder. Örnek transport besiyerine aktarılır ve laboratuvara gönderilir. Örnek laboratuvarında yıkanır ve mukustan arındırılır. Santrifüj işlemi ile hücreler küçük alana konsantre edilmiş olur. Hem kullanılan reaktif miktarı azalır, hem de incelenen alan daralır (76,89). Kullanılan örnek

aspirasyon sıvısı ise mukustan arıtmak için yıkanır veya N-acetyl cysteine ya da dithiothreitol gibi mukolitik maddeler örnek ile eşit miktarda karıştırılabilir. Lam olarak teflon kaplı kuyucuklu lamlar tercih edilir. Önceden %95 etanolde yıkanıp distile su ile çalkalanmış olması gerekir. Örneklerin fiksasyon süresi ve ısı laboratuvarından laboratuvara fark gösterir. Örneklerin fiksasyonunda aseton kullanılır. Örnek 10-30 dakika kadar -20°C ile +20°C arasında fikse edilebilir. Fikse edilmiş lamlar +4°C'de kısa süre, -20°C' de uzun süreli saklanabilir.

IF yönteminde floresan boya ile bağlı antikor kontrast bir boya ile birlikte uygulanır. Bu amaçla Evans blue %0.01 oranında kullanılır. Zemini kırmızı boyadığı için değerlendirme kolay yapılır (88).

İmmunofloresan testinin değerlendirme işleminin bir bölümü olarak, örnekteki hücrelerin yeterli olup olmadığının da kontrol edilmesi gerekmektedir. Bir örneğin değerlendirilebilmesi için smearde en azından 20-25 hücre olması gerektiği bildirilmiştir. Eğer daha az hücre varsa, rapor verirken “yetersiz hücre” veya “uygun olmayan örnek” ifadesi kullanılmalıdır. Enfekte hücrelerin içinde virüslerin antijenlerinin görünümü ve dağılımı karakteristiktir. Floresan testinde hem bu numune, hem de floresanın yoğunluğu değerlendirilir. Numune, bir virüsü diğerinden ayırmak için yeterli değildir ancak tipik bir numune spesifik floresanı nonspesifik floresandan ayırmada yardımcı olur. Bu da diğer immüno serolojik yöntemlere kıyasla immunofloresanın üstünlüğüdür. Mukus, mayalar ve lenfositler antikora bağlanarak yalancı pozitifliğe yol açabilirler. Virüse özgü floresan olmadan, sadece periferik floresan varlığı ve bağlanmamış, presipite olmuş konjugeye bağlı floresan kümeleri dikkate alınmamalıdır (88).

Nonspesifik bağlanmaya örnekler, Herpesviridae ailesinin üyelerinden; HSV-1, HSV-2, sitomegalovirus (CMV), Varicella-zoster ve Epstein-Barr virüste de görülür. Bu virüsler, enfekte hücrelerin sitoplazmalarında Fc-bağlayan reseptörler oluştururlar. Bu reseptörler antikorlara nonspesifik olarak bağlanabilirler. Bu virüslerle enfeksiyonda gerçek viral inklüzyonlar hücre nükleusunda yer alacağı için virologlar virüse özgü floresanı Fc bağlanmasına bağlı nonspesifik floresandan ayıracaktır (88). İmmunofloresan boyama sonuçlarının değerlendirilmesi de deneyim gerektirir. İmmunofloresan testinin dezavantajlarından biri çok sayıda örneğin incelenmesinin yarattığı yorgunluktur.

Çeşitli viral antijenler için floresan ile işaretli monoklonal antikorlar vardır. Direkt immunofloresan pek çok laboratuvarında HSV antijen tayini için kullanılmaktadır. Herpes simpleks virüsü tayininde immunofloresan testinin duyarlılığı düşüktür. Ancak duyarlılığın düşüklüğü örneğin kalitesi ile de bağlantılıdır. Asemptomatik hastalarda duyarlılık daha da düşüktür. İmmunofloresan yöntemi, viral solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinden RSV,

Parainfluenza virüs tip 1, 2, 3, İnfluenza A ve B virüsleri ve adenovirüsü saptamada kullanılmaktadır (88). İmmunofloresan testinde boyanma paterni virüslere göre farklılık gösterir. Virüs ile enfekte hücrelerde floresanın görünümü şu şekildedir. RSV'de; floresan tamamıyla sitoplazmiktir; büyük inklüzyona benzer cisimler ve ince floresan veren partiküller bulunabilir. Adenovirüs'de; hem nükleusda hem de sitoplazmada boyanma olup sıklıkla enfekte hücrelerin periferinde daha yoğun boyanma mevcuttur. Herpes simpleks virüsünde; nükleus ve sitoplazmada boyanma olup tip 1 ile genellikle güçlü perinükleer boyanma, tip 2 ile ise homojen boyanma görülür.

İnfluenza virüsünde; floresan sadece nükleusda, sadece sitoplazmada ya da her ikisinde birden olabilir. Parainfluenza'da ise tipten tipe değişiklik gösteren floresan granüler ve sitoplazmik olup, tip 1'de kaba bandlar, tip 2'de bazen büyük tek inklüzyon oluşturabilir. Tip 3'ün inklüzyonları düzensiz olabilir. Tip 4'de ise ince ve kaba partiküller içerebilir ve bandlar floresan verebilir (88). Antijen tayini solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinden RSV'yi saptamada en tercih edilen yöntemdir. Solunum sinsisyal virüsü dış şartlara çok duyarlı bir virüs olduğundan, enfektivitesini çok kolay kaybedebilmesi, diğer solunum yolu enfeksiyonu etkeni virüslerin tayininde ilk tercih edilen hücre kültürünün bu virüsün tanısında ikinci tercih olmasına yol açmaktadır. Ayrıca hastalığın ileri safhasında oluşabilen antikor-virüs kompleksi yine hücre kültürü ile izolasyonu güçleştireceği için bu dönemde de antijen tayini avantajlı olabilmektedir. Kullanılan örnek tercihen nazofarenksten aspirasyonla alınan sekresyondur (4, 5, 6).

Kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda enfeksiyona bağlı mortalite çok yüksektir. Bu hastalarda antijen tayininde bronkoalveolar lavaj sıvısı önerilmektedir (90). Hastalardan enfeksiyonun erken döneminde, en geç 7. güne kadar örneğin alınması gereklidir. Örnek laboratuvara buz üzerinde ulaştırılmalıdır. Örneğin kalitesi, bu yöntemin duyarlılığı açısından çok önem taşır; içinde mutlaka yeterli miktarda enfekte hücre içermesi gereklidir. İmmunofloresan yönteminin bir avantajı alınan örneğin yeterince hücre içerip içermediğinin saptanmasına olanak sağlamasıdır. İmmunofloresan yönteminin bu avantajına rağmen, bu yöntemin değerlendirilmesinin subjektif oluşu dezavantajları arasındadır. Bu dezavantaj, sonuçların deneyimli kişi tarafından değerlendirilmesiyle giderilebilir. Gerek EIA gerekse IF yönteminde, özgül monoklonal antikorların seçimi duyarlılığı etkileyen en önemli faktördür (6, 76, 91, 92). EIA ve IFA'nın duyarlılığını %70-95 arasında bildiren çalışmalar vardır (93). EIA ve IFA'nın antijen tayininde benzer sonuçlar verdiğini, IF'yi daha duyarlı, EIA'yı daha duyarlı gösteren çalışmalar vardır. EIA'da deneyim IF kadar önemli değildir. Her iki yöntemde de önemli olan, kullanılacak ticari kitin seçimidir. Çalışmalarda duyarlılığı kanıtlanmış ticari kitler kullanılmalıdır (93, 94).

Hızlı tanıya yöntemi seçerken, laboratuvar şartları, deneyim ve incelenen hasta sayısı önem taşır. EIA objektif yorumu, hızı ve çok sayıda örneğin birlikte incelenmesine olanak tanıdığı için tercih edilebilir. EIA'nın dezavantajları arasında, eküvyon ile alınan örneklerde duyarlılığın az oluşu sayılabilir. İmmunofloresan teknikler, EIA kadar hızlı ve kolay değildir. Ancak az sayıda örneğin incelendiği laboratuvarlarda, az sayıda örnek için uygun oluşu ve özgüllüğü ile tercih edilir olabilir. Deneyimli teknisyene duyulan ihtiyaç, floresan mikroskobu gereksinimi ve yeterli miktarda nazofaringeal hücre içeren örneğin toplanması için deneyim dezavantajları arasındadır (95).

Direkt ve indirekt immünofloresan reaktiflerde ya monoklonal ya da poliklonal antikor kullanılır. Özellikle monoklonal antikorlar, yüksek derecede duyarlılık ve özgüllüğe sahiptirler. Mikroskopta tayin edilen floresan boya ile boyanma paterni, kullanılan antikora da bağlıdır. Nükleokapsid proteini ya da fosfoproteine karşı monoklonal antikor kullanılıyorsa, RSV pozitif hücrelerde, özgül büyük ve küçük sitoplazmik inklüzyonlar gözlenecektir. Eğer F proteinine karşı monoklonal antikor kullanılıyorsa, sitoplazmik diffüz bir boyanma gözlenecektir. Poliklonal antiserum kullanıldığı zaman ise hem spesifik inklüzyonlar hem de diffüz olarak boyanmış sitoplazma floresan verecektir (15).

Antijen tayininde kullanılmak üzere, solunum yolu enfeksiyonuna sıklıkla yol açan virüslere karşı monoklonal antikor içeren paneller hazırlanmıştır. Matthey ve arkadaşları bu tür panellerin uygulanmasında nonspesifik floresandan yakındıkları halde, McDonald ve arkadaşları bu tür bulgu saptamamışlardır. RSV enfeksiyonunun sık görülmediği aylarda ilk tarama olarak bu panellerin viral etiyojolojiyi saptamada kullanılmasını önerenler vardır. RSV enfeksiyonunun epidemik şeklinde görülmesinin beklendiği aylarda ise öncelikle RSV'nin araştırılması uygun olacaktır (96,97). Nazofaringeal aspiratla yıkamayla, eküvyona kıyasla daha çok epitel hücresi elde edilecektir. İmmunofloresan yönteminde dökülen hücrelerin yüzeyinde antijen tayin edildiği için, nazofaringeal aspirat IF için de en uygun örnektir. EIA için de aspirat tercih edilmektedir. Antijen tayininde kullanılacak örneğin de, buz üzerinde laboratuvara gönderilmesi gerekir (13, 15, 76).

## **5. İmmunokromatografik Yöntem**

Bu yöntem, nazofaringeal aspirasyon ve sürüntü örneklerinde RSV füzyon proteini antijeninin kalitatif olarak saptanmasında kullanılır. RSV test şeridi, koloidal altın partiküllerine konjuge olmuş RSV'ye 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 ile 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 de olması testin uygun şekilde çalıştığının göstergesidir (98).

Bu yöntemin diğer RSV antijen tanı yöntemlerinden avantajlı yönleri mevcuttur. Direkt immunofloresan yönteminde deneyimli teknisyene ihtiyaç duyulması, floresan mikroskobu gereksinimi ve yeterli miktarda nazofarengeal epitel hücrelerini içeren örneğin toplanması için deneyimli olma dezavantajları oluşturmaktadır. ELISA yöntemi ise yorumunun objektif olması, direkt immunofloresandan daha hızlı, daha basit ve daha çok sayıdaki örneğin birlikte incelenmesine olanak sağlaması yönünden tercih edilebilir. Bu yöntemde de özellikle eküvyon ile alınan örneklerde duyarlılığın az olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (95).

İmmunokromatografik 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 çapraz reaksiyon gözlenmemiştir. Bu testin duyarlılığı %85-95, özgüllüğü de %95-99 arasında değişmektedir (98, 99, 100).

## **6.Nükleik asidin gösterilmesi**

Solunum yolu enfeksiyonu etkeni virüsleri saptamada, bugün için gerek hücre kültürü ve özellikle RSV için gerek antijen tayini kolaylıkla uygulanabildiğinden ve yeterli duyarlılık ve özgüllükte olduklarından, nükleik asidin gösterilmesinin rutin tanıda kullanılmasına acilen gereksinim olmamıştır (76).

Ancak RSV tanısında moleküler yöntemler artık umut vermektedir. Solunum sinsisyal virüsünün tayininde respiratuvar örneklerden, nükleik asidin gösterilmesi prensibine dayanan moleküler yöntemlerin, gerek antijen gerekse kültürden daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ancak duyarlılık uygun PCR yönteminin seçilmesine bağlıdır. Farklı “polymerase chain reaction” (PCR) uygulamaları arasında duyarlılık farkları vardır ve moleküler yöntemlerle tayin edilecek RSV sekanslarının önemini, klinik bulgularla ilişkisini tayin edecek ek çalışmalar gereklidir (78, 101).

RNA-PCR, RSV'nin genomunu tayinde ve alt tiplemede özgül ve duyarlı bir yöntemdir (102). Günümüzde çeşitli solunum yolu etkeni virüsleri birlikte saptamaya yönelik “reverse

transcription-PCR” (RT-PCR) protokol panelleri uygulanmakta olup, bu yöntemin duyarlılık ve özgüllüğünü tayin edecek karşılaştırmalı çalışmalar yapılmaktadır (103). RTPCR ile saptanan pozitif sonuçların klinik önemi ortaya konmalıdır. Bunun için geniş epidemiyolojik çalışmalara gereksinim vardır. RSV'nin rutin tanısı için IF yönteminin yerine RT-PCR'nin geçebilmesi için semptomlu ve semptomsuz çocuklarda RSV RNA sekanslarının varlığının önemini inceleyen çalışmalar yapılmalıdır (104).

RSV'yi alt tiplendirmede, RT –PCR kullanıldığında, monoklonal antikorlar ile elde edilenlerle aynı sonuçlar elde edilmiştir. RT-PCR, monoklonal antikorları kullanarak yapılan alt tiplendirmeye iyi bir alternatif olarak görülmektedir (105).

## **7. Serolojik Tanı**

Akut ve konvalesan dönemde alınan çift serum örneğinde antikor artışına dayanan serolojik tanı zaman alıcı olduğu için kullanışlı değildir. Ayrıca ufak bebeklerde serolojik yanıt zayıf olabilir ve bazı yöntemlerle tayin edilemeyebilir. Serokonversiyon en azından 2 hafta için oluşmaz ve 4-6 hafta kadar gecikebilir. Serolojik tanıda EIA sıklıkla kullanılır. 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 (76, 106, 107). Bebeklerde ve çocuklarda spesifik IgM cinsi antikor tayini umut verici olmamıştır (108). Ancak hastalık belirtileri başladıktan 10-14 gün sonraya kadar serumda özgül IgM'i “kaptur EIA” ile göstermek mümkün olmaktadır. Bu nedenle antijenle tanı koyma şansını yitirmiş olduğumuz olguların tanısında yararlanılabilir.

Serolojik yöntemlerin tanıda olduğu kadar epidemiyolojik çalışmalarda da kullanımlarının sınırlı olduğunu belirten çalışmalar vardır (106). Serolojik reaksiyonlarda kullanılmak üzere rekombinan proteinler üretilmektedir. Böylece tek yapı proteinlerine karşı yanıtları EIA ile saptamak mümkün olmaktadır. Bu da aday aşuların etkilerini saptamada çok yararlı olmaktadır.

Enfeksiyonların serolojik tanısı, klasik olarak spesifik 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 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 kaptur 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 titresini incelenmiştir. Maternal orijinli antikor taşıyan çocuklarda aviditenin yüksek olduğu akut enfeksiyon geçirmekte olan bebeklerde ise aviditenin düşük olduğu saptanmıştır (108,109).

Sonuç olarak, RSV ile enfeksiyonun tanısında antijen tayini ve kültür tercih edilen yöntemlerdir. Kullanılacak yöntemin tercihini laboratuvar kendi şartlarına göre yapmalıdır. Erişkinlerdeki alt solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında viral antijen yöntemlerinin sonuçları dikkatle yorumlanmalıdır.

Erişkinlerde alt solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında antijen tayini kullanıldığında, duyarlılıkları bebek ve çocuklarınkine göre daha az bulunmuştur. Antijen tayin eden yöntemlerle negatif sonuç elde edildiğinde, örneklerden santrifüjle kültür yapılması önerilmektedir (110).

## **12. Klinik**

RSV; 2 yaşından küçük çocuklarda birkaç farklı, fakat bazen üst üste binen klinik sendromlara; akut bronşiolit, pnömoni ve üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olur. RSV enfeksiyonunun şiddeti hafif hastalıktan, yaşamı tehdit eden ciddi hastalığa kadar değişir. RSV'ün yol açtığı pnömoni ve bronşioliti ayırmak zordur ve birçok bebekte iki klinik sendrom birlikte bulunabilir. Wheezing, ronküsler, raller ve akciğer grafisinde infiltrasyon her ikisinde de bulunabilir. İnfiltrasyon bronşiolitte atelettaziye, pnömonide enflamasyona bağlıdır ancak bunlar genellikle ayrılamaz.

RSV enfeksiyonlu bebekler, influenza enfeksiyonlularla kıyaslandığında daha çok ASYE belirtisi daha az ateş gösterirler (16). Çeşitli çalışmalarda RSV, pnömonilerin %5-40'ında, bronşiyolitlerin ise %50-90'ında saptanmaktadır (15).

RSV'e bağlı ASYE'lerinde akciğer grafisinde çeşitli bulgular olabilir, en tipik olan interstisiyel infiltrasyon ve havalanma fazlalığıdır. RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan bebeklerin %50'den fazlasında havalanma fazlalığı bulunur, genellikle birlikte peribronşial kalınlaşma vardır. Ancak %15 olguda havalanma fazlalığı tek başınadır, %20-25 olguda ise konsolidasyon bulunur, sıklıkla sağ üst veya orta lobda subsegmental infiltrasyon vardır. Plevral efüzyon çok nadir gelişebilir. Havalanma fazlalığı ve sağ üst veya orta lobda konsolidasyon gibi bazı bulgular RSV enfeksiyonunu düşündürmesine rağmen diğer virüsler veya bakterilerle olan enfeksiyondan radyolojik ayırımı yapılamaz. Rutin laboratuvar testleri tanıda değersizdir. Beyaz küre sayısı normal veya yüksektir, lenfosit hakimiyeti beklenir, ancak akut strese bağlı olarak da sola kaymalar olabilir (1, 16, 17).

İki aylıktan küçük bebeklerde, prematüre doğmuşlarda, özellikle pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği konjenital kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi (BPD), kistik fibroz gibi kronik kardiyopulmoner hastalığı olanlarda, konjenital, akkiz ya da kemoterapinin indüklediği immün yetmezliği olanlarda, kemik iliği ve solid organ transplant alıcılarında RSV ile şiddetli hastalık gelişebilir. Risk grubunu oluşturan bu hastalarda RSV enfeksiyonlarının mortalite ve morbiditesi yüksektir (1, 16, 111).

Altı haftalıktan küçük bebeklerde alt solunum sistemi belirtileri hafif veya şiddetli olabilir, fakat sistemik belirtiler hakimdir ve apne riski belirgindir. Bu bebeklerin çoğu hafif ateş, iritabilite, letarji, emmeme gibi belirtilerle bronşiolit veya pnömoni tanısından çok, sepsis ön tanısı ile yatırılırlar. RSV bebeklerin % 10-20'sinde, yenidoğanların % 35'inde apneye neden olur. Özellikle uyku apnesi süresi ve sıklığını artırır (16, 111, 112, 113).

RSV, bronşiolit ve bronkopnömoni etkeni olmasının yanında farenjit, konjunktivit, laringotrakeit (krup), akut otitis media 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 akut otitis media da görülebilir. Otitis media oluşumunda iki mekanizma rol oynar; a) orta kulağın direk enfeksiyonu, b) östaki tüp disfonksiyonunun kolaylaştırılması. RSV enfeksiyonlu çocukların %75'inde orta kulak sıvısında RSV saptanmıştır. RSV orta kulak sıvısında tek başına veya bakteriyel patojenle birlikte izole edilebilir. Bakteriyel patojenle birlikte RSV koenfeksiyonu, otit belirtilerinin uzamasından ve antibiyotik tedavisine yanıt yetersizliğinden sorumludur (17, 113, 114).

Yetişkin ve büyük çocuklarda görülen enfeksiyonlar genellikle tekrarlayan karakterde olup üst solunum yolu enfeksiyonu ve bazen de trakeobronşit şeklinindedir. Genellikle erişkinlerin %15 gibi kk bir bölümünde enfeksiyon asemptomatiktir. Yetişkinlerde her ne kadar soğuk algınlığı gibi davransa da daha ağır ve uzun sürelidir. Ayrıca immün yetmezliği olanlarda, hematolojik malignitesi bulunanlarda ve transplantasyon yapılan yetişkinlerde de ağır RSV enfeksiyonları görülür. Yaşlı bakım evlerinde salgınlar bildirilmiştir (11, 13, 15, 115, 116).

RSV nadiren santral sinir sistemi hastalığı ile ilişkili olabilir, ancak bu hastalıklardaki rolü açık değildir. RSV menenjit, myelit, ataksi gibi hastalıklarda gösterilmiştir. Bu durum koinsidans gibi düşünülmesine rağmen menenjit ve myelitli bazı çocukların beyin omurilik sıvısında RSV-spesifik antikor saptanmıştır. RSV nadiren myokardit ve tam kalp bloğu gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Nadiren gövde ve/veya yüzde ekzantem ve kk peteşiler de bildirilmiştir (17).

## 13. Tedavi

RSV' ye bağlı ASYE tedavisinde etkinliği tüm dünyaca kabul edilen destekleyici solunum yolu bakımı, hidrasyonun sağlanması ve oksijen verilmesidir. Tedavide bronkodilatatorler, epinefrin ve steroidlerin kullanımı konusunda farklı yaklaşımlar ve sonuçlar mevcuttur (117).

Rahat bir solunum için burnun açık kalması çok önemlidir. Gerektiğinde serum fizyolojik ile yıkama ve aspirasyon yapılarak burun pasajının açıklığı sağlanmalı, baş 30° ekstansiyonda ve oturur pozisyon verilmelidir.

**Tablo 1: Bronşiolitte Klinik Skorlama**

<b>SKOR</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>DSS</b>	<b>&lt;30</b>	<b>30–45</b>	<b>46–60</b>	<b>&gt;60</b>
<b>Hışılı</b>	Yok	Ekspiryumda Stetoskopl	Ekspiryumda Stetoskopsuz	İnspiryum ve Ekspiryumda Stetoskopsuz
<b>Çekilme</b>	Yok	İnterkostal	Trakeosternal	Burun Kanadı Solunumu
<b>Genel Durum</b>	İyi	Hafif huzursuz	Huzursuz, Beslenmede azalma	Beslenememe, Bilinç değişikliği

1. Hafif (1–3): Solunum sayısı < 45/dakika, ekspiryumda steteskopl ronküs+, çekilme yok.
2. Orta (4–8): Solunum sayısı= 45-60/dakika, hışılı ekspiryumda kulakla+, retraksiyon+.
3. Ağır (9–12): Solunum sayısı > 60/dakika, hışılı inspiyumda ve ekspiryumda kulakla+, siyanoz+, dehidratasyon+, ciddi solunum sıkıntısı+.
4. Apne varsa: Skorlama yapmadan ağırdır.

### **13. 1. Destek tedavisi**

RSV ile oluşan ASYE'larının tedavisinde destekleyici tedavi çok önemlidir ve hastaların çoğunda tek başına yeterlidir. Hipoksik olan bebeklere nemli oksijen verilmesi gerekir. Beslenme güçlüğü ve takipne nedeniyle olan kayıplar dikkate alınarak IV yolla hidrasyonun sağlanması önemlidir. Bebeğin başının 10-30 derece destekli olacak şekilde yatırılması daha rahat soluk alıp vermesini sağlar. Buhar tedavisi onaylanmamıştır ve refleks bronkospazmı uyarabilir (1, 111, 118).

### **13. 2. Bronkodilatatör tedavi**

Akut bronşiolit tedavisinde bronkodilatatörler 1950'lerin sonlarından beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Nebülize veya oral albuterol ve salbutamol ( adrenerjik reseptör agonistleri), nebülize ipatropium bromide (antikolinerjik aerosol), nebülize metaprolol (  $\beta_1$  adreno reseptör agonisti) kullanılan çeşitli bronkodilatatör ajanlardır.

### **13. 3. Steroid tedavisi**

Teorik olarak steroidlerin bronşiolitle ilişkili enflamasyona etkili olması gerektiği düşünülmüştür. Ancak bronşiolitte steroid tedavisinin rolünü araştıran çalışmalarda klinik bir yarar gösterilememiştir. Ayrıca salbutamol ile birlikte deksametazon kullanımı da herhangi bir kısa ya da uzun etkili ek fayda sağlamamıştır. Steroidlerin bronşiolitli bebeklerde herhangi bir yarar sağlamamasında yaşın önemli bir faktör olduğu düşünülmüştür. İki yaşın altındaki bebeklerde wheezing esas olarak intrensek olarak daha dar olan havayollarına bağlı olduğu için steroidlerin antiinflamatuvar etkisinden yararlanmadıkları sonucuna varılmıştır. Bu nedenle bronşiolit tedavisinde steroidler önerilmemektedir.

Budenoside ve fluticasone gibi bazı daha yeni ve potent glikokortikoidlerin bronşiolit tedavisindeki yeri tam değerlendirilememiştir (17, 118, 119, 120, 121).

### **13. 4. Ribavirin tedavisi**

Ribavirin ( 1- $\beta$ -D-ribofuranosyl-1, 2, 4-thiazol-3-carboxamide ) 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 derivelerine çevrilir. Bu metabolitler mRNA ekspresyonunu bozarak viral protein sentezini inhibe ederler (122).

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 plesabo kontrollü, çift kör randomize çalışmanın sonuçlarına dayanıyordu. Bu çalışmalar, ribavirinin hastalığın şiddetini azaltmada, oksijenasyonu iyileştirmede ve yayılan virüs miktarını azaltmada plesabodan daha etkili olduğunu göstermiştir.

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 (16, 122, 123).

RSV enfeksiyonuna bağlı solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilatöre bağlanan bebeklerde ribavirin kullanımı da tartışmalıdır. Ribavirinin mekanik ventilatörün borularını tıkayabileceği, bunun için ek önlemlerin alınması gerektiği belirtilmiştir. Amerikan Pediatri Akademisi Enfeksiyon Komitesi 1993'de ribavirinin RSV enfeksiyonu nedeniyle mekanik ventilatör tedavisi altındaki bebeklerde kullanımını önermiştir. Ancak mekanik ventilatör tedavisi almakta olan RSV enfeksiyonlu hastalarda ribavirinle alınan çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.

Ribavirinin, wheezing ve hipoksemi ile ilişkili olan RSV-spesifik IgE'nin nazofaringeal sekresyonlardaki konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (16, 124, 125).

RSV enfeksiyonlarının zaten birçok bebekte kendi kendini sınırlayan bir seyir izlemesi ve ribavirin tedavisinin de çok maaliyetli olması ancak seçilmiş olgularda ilacın kullanılması gerektiğini gösteriyor (16, 122).

Aerosolize ribavirinin dozu ve uygulanması; 20mg/ml konsantrasyonda hazırlandıktan sonra günde 12-22 saat süreyle, küçük partikül jeneratör ile, 3-6 gün süreyle verilmesi şeklindedir. Daha yüksek konsantrasyonda (60mg/ml), günde 3 kez 2 saat süreyle verilmesinin daha kolay ve eşit olarak etkili olduğu bildirilmiştir. Ribavirin verilen hastalarda herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Ancak kemiricilerde teratojeniktir. Memelilerde teratojenik etkisi gösterilmemiş olmasına rağmen, Amerikan Pediatri Akademisi Enfeksiyon Komitesi; ribavirinin sadece iyi havalandırılmış, bir saatte en az 6 kez havanın değiştirildiği odalarda kullanımı ve gebe sağlık personelinin uzak tutulmasını önermektedir. Ribavirinin 1 günlük maliyeti Amerika'da 1320 dolardır (16, 122, 125).

### **13. 5. Antienflamatuar tedavi**

Akut bronşiolitli, özellikle atopili çocuklarda 2-4 ay süreyle kromolin sodyum ile antienflamatuar tedavinin rekürren wheezing ataklarını önlediği bildirilmiştir (126).

### **13. 6. RSV IVIG tedavisi**

RSV enfeksiyonlarının proflaksisinde değeri ortaya konmuş olan RSV-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 (57, 118, 122, 127).

### **13. 7. IFN-alfa tedavisi**

Rekombinant INF-alfa 2a ile yapılan in vitro çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmıştır. Ancak RSV ile enfekte çocuklarda yararlılığı ve yan etkilerine ait yapılan çalışmaların yetersizliği nedeniyle kullanılamamaktadır. Sung ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, rekombinant interferon tedavisinin bronşiolit morbiditesi üzerindeki etkilerini ve bulaştırıcılık süresi üzerinde etki sağlayıp sağlamadığını araştırmışlar, sonuç olarak plasebo alan gruba göre ilk 3 gün boyunca tüm klinik düzelmelerin daha fazla olduğunu ancak viral bulaştırıcılık süresinin değişmediğini görmüşlerdir (10, 128).

### **13. 8. A vitamini tedavisi**

Serum vitamin A ve retinol bağlayan protein düzeyleri, RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan bebeklerde düşük bulunmuştur. Bu nedenle RSV enfeksiyonlu hastalara A vitamini verilmiş ancak herhangi bir yararı gösterilememiştir (17, 129).

## 14. Korunma

RSV'e bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi aslında sadece destekleyici tedavidir. Bu nedenle tedaviden ziyade hastalığın kontrolünde korunma önem kazanmaktadır. Bununla ilgili olarak, iyi el hijyeni, ellerin antiseptik solüsyonlarla yıkanması, aynı şekilde kontamine çevresel yüzeylerin ve oyuncakların temizlenmesi gibi genel temizlik kurallarının uygulanması hastalıktan korunmada büyük önem taşımaktadır. Diğer önleyici durumlar arasında kalabalıktan sakınma, sigara içilen ortamlardan uzak durma sayılabilir (130, 131).

Korunma için etkili bir aşı mevcut değildir. 1960'lı yıllarda formalinle inaktive - presipite aşı üretilmiştir (13, 132). 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 epitoplara antijenitesini selektif olarak azaltmıştır (15).

Canlı atenüe virüsün subkutan olarak verilmesi ile yapılan diğer bir çalışmada yararlı veya zararlı etkiler tesbit edilmemiştir (132). Günümüzde F-G glikoprotein kombine aşısı ile cotton ratlarda yapılan çalışmalar ümit vericidir (1). Halen hayvan modelleri üzerinde aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir (24).

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 (133). 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. Bu nedenle yüksek risk grubundaki hastalara uygulanması önerilmektedir.

RespiGAM'ın dezavantajları arasında, uygulama yönteminin güç olması ve uzun sürmesi, uygulama sonrası canlı aşı yapımını geciktirmesi, RSV'ün sık görüldüğü mevsimden önce başlanılıp ayda 1 kez olarak mevsim boyu uygulanması ve kan kaynaklı patojenleri bulaştırma riski sayılabilir (134, 135, 136). Bu uygulama yerini, 1998 yılında FDA tarafından onaylanan RSV monoklonal antikorun intramüsküler formu olan Palimizuvab'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 olanlara uygulanmaktadır (45,137).15. Komplikasyonlar

Küçük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları ciddi ve uzun seyirli olmasına karşın sekonder bakteriyel enfeksiyon nadir olarak karşılaşılan bir komplikasyondur. RSV'e bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile hastaneye yatırılan bebekler ve çocuklar arasında mortalite % 0,5-1,5 arasında değişmektedir. Oysa solunumsal, nörolojik veya kardiyolojik problemi olan ya da bağışıklık yetersizliği olanlarda bu oran % 37 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (2, 138, 139).

RSV ile enfeksiyonun bir başka belirtisi bebeklerde solunum durmasıdır. 1960'lı yıllardan beri yapılan çalışmalar RSV'e bağlı apnenin % 16-20 oranında görüldüğünü göstermiştir. Apne özellikle prematüre bebeklerde görülmektedir (56).

RSV'de görülen apne nonobstrüktif tipte olup, daha sonra gelişebilecek apne epizodları için risk oluşturmaz . Ayrıca RSV'e bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu olan küçük bebekler, aspirasyon yönünden artmış risk altındadırlar (140).

Bebekliğin erken döneminde geçirilen RSV ile alt solunum yolu enfeksiyonunun belki de en sık karşılaşılan komplikasyonu pulmoner fonksiyonlarda uzun süren değişikliklerdir ve bu hayatın ileri evrelerinde kronik akciğer hastalığına predispozisyon yaratır. RSV'ün uzun dönem komplikasyonları arasında, bronşiolit sonrasında gelişen tekrarlayan hışıltı atakları sayılabilir ve bu ortalama % 50 sıklıkta karşılaşılan bir komplikasyondur (141,142).

Çalışmalarda ayrıca, RSV enfeksiyonunun in vivo ve in vitro olarak transkripsiyon faktörlerini aktive ettiği ve bunun neticesinde IL-1, IL-6, IL-10, IL-11 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve IL-8, RANTES, makrofaj inflamatuvar protein 1 gibi kemokinlerin salındığı gösterilmiştir (143,144). Reaktif hava yolu 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 (72, 145).

Santral sinir sistemi bozuklukları (menenjit, miyelit, ataksi, hemipleji), kardiyak patolojiler (miyokardit, aritmiler) ve gövdede, yüzde belirgin olan ekzantemler nadir olarak rapor edilmiştir (136, 146).

## **15. Komplikasyonlar**

Küçük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları ciddi ve uzun seyirli olmasına karşın sekonder bakteriyel enfeksiyon nadir olarak karşılaşılan bir komplikasyondur. RSV'e bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile hastaneye yatırılan bebekler ve çocuklar arasında mortalite % 0,5-1,5 arasında değişmektedir. Oysa solunumsal, nörolojik veya kardiyolojik problemi olan ya da bağışıklık yetersizliği olanlarda bu oran % 37 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (2, 138, 139).

RSV ile enfeksiyonun bir başka belirtisi bebeklerde solunum durmasıdır. 1960'lı yıllardan beri yapılan çalışmalar RSV'e bağlı apnenin % 16-20 oranında görüldüğünü göstermiştir. Apne özellikle prematüre bebeklerde görülmektedir (56).

RSV'de görülen apne nonobstrüktif tipte olup, daha sonra gelişebilecek apne epizodları için risk oluşturmaz. Ayrıca RSV'e bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu olan küçük bebekler, aspirasyon yönünden artmış risk altındadırlar (140).

Bebekliğin erken döneminde geçirilen RSV ile alt solunum yolu enfeksiyonunun belki de en sık karşılaşılan komplikasyonu pulmoner fonksiyonlarda uzun süren değişikliklerdir ve bu hayatın ileri evrelerinde kronik akciğer hastalığına predispozisyon yaratır. RSV'ün uzun dönem komplikasyonları arasında, bronşiyolit sonrasında gelişen tekrarlayan hışıltı atakları sayılabilir ve bu ortalama % 50 sıklıkta karşılaşılan bir komplikasyondur (141,142).

Çalışmalarda ayrıca, RSV enfeksiyonunun in vivo ve in vitro olarak transkripsiyon faktörlerini aktive ettiği ve bunun neticesinde IL-1, IL-6, IL-10, IL-11 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve IL-8, RANTES, makrofaj inflamatuvar protein 1 gibi kemokinlerin salındığı gösterilmiştir (143,144). Reaktif hava yolu 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 (72, 145).

Santral sinir sistemi bozuklukları (menenjit, miyelit, ataksi, hemipleji), kardiyak patolojiler (miyokardit, aritmiler) ve gövdede, yüzde belirgin olan ekzantemler nadir olarak rapor edilmiştir (136, 146).

## 16. Prognoz

RSV, tüm dünyada yaygın bir enfeksiyon olup tüm yaş gruplarında hastalık oluşturabilir. Büyük çocuk ve yetişkinlerde hastalık hafif seyreder 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 (147).

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 düzelme gösterir. Ancak virüsün varlığı 2-3 haftaya kadar uzayabileceği gibi pulmoner fonksiyon testlerindeki anormallikler de bir ay hatta bir yıl kadar sürebilmektedir.

Kardiyopulmoner hastalık ve immün yetmezlik gibi altta yatan hastalığı olan bebeklerde ağır RSV enfeksiyonu sık görülmektedir. Özellikle vakaların bir kısmı ölümcül seyretmektedir. Ölümcül RSV enfeksiyonu riski taşıyan bir grup da prematüre doğanlardır . 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 (148).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2010 ve Ocak 2011 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk poliklinik ve acil birimine akut bronşiolit, bronkopnömoni tablosuyla başvuran, uzun süreli yatarak tedavi gereksinimi olmadan acilden taburcu edilen veya süt çocuğu servisine yatırılan 1-24 ay arasındaki 100 bebek çalışmaya alınmıştır.

Tekrarlayan hışıltılı solunum öyküsü olan bebekler, eşlik eden ciddi hastalığı bulunanlar (sepsis, menenjit vb.), ciddi nörolojik ve metabolik bozukluğu olan bebekler, daha önceden bilinen immün yetersizliği olan çocuklar, yaşı 24 aydan büyük olanlar ve ailenin onamının alınmadığı bebekler çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmaya alınan hastalardan nazofarengeal sürüntü örnekleri alındı. Nazofarengeal sürüntü yöntemleriyle numune alınırken test sonucunu etkileyebileceği için kanlı numuneler çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınma kriterlerine uyan bebeklerin aileleri ile görüşülerek nazofarengeal sürüntü örneklerinin nasıl alınacağı konusunda bilgi verilerek rızaları alındı. Çalışma grubundaki hastaların anamnezleri ayrıntılı olarak ailelerinden alındı. Anamnez bilgileri olarak yaş, cinsiyet, başvuru anındaki şikayetleri, şikayetlerinin başlangıç süresi, ailedeki fert sayısı, kardeş sayıları, çocuğun bakımını birincil olarak kimin üstlendiği ve bakım koşulları, beslenme anamnezi, ve eş zamanlı aile fertlerinde üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu mevcudiyeti öğrenilerek, bu olgular için oluşturulan çalışma formuna kaydedildi (EK-1). Olguların fizik muayene bulguları da bu forma eklendi Nazofarengeal sürüntü örneği ;bebek sırtüstü pozisyonda yatırılarak elleri ve başı bir yardımcı tarafından sabitleştirildikten sonra, ucu pamuklu steril boğaz kültürü çubuğu burun deliğinden sokularak , pamuklu çubuğa 2-3 tur yaptırmak suretiyle alındı.

**Elde edilen materyallerde immünokromatografik yöntemle RSV antijeninin saptanması:** Örnekler alındıktan hemen sonra zaman kaybedilmeden Smartest Diagnostics RSV Strip markalı hızlı immünokromatografik test ile kliniğimiz acil laboratuvarında prospektüs bilgilerine uyularak çalışıldı. Test sonuçları çalışma formuna kaydedildi. Hızlı immünokromatografik testle çalışılan örneklerde kontrol çizgisi pozitif olmayan hastalardan yetersiz numune alındığı düşünüldü ve bu olgular çalışmaya alınmadı.

**İmmünokromatografik testin çalışma prensibi:** Smartest Diagnostics RSV Strip markalı hızlı immünokromatografik test, nazofarengeal sürüntü örneklerinde RSV füzyon proteini antijeninin kalitatif olarak saptanmasında kullanılır. RSV test şeridi, koloidal altın partiküllerine konjuge olmuş RSV'e özgü monoklonal antikorlar içerir. Ayrıca şeridin test bölgesinde de hareketsizleştirilmiş poliklonal antikorlar bulunur. Eğer nazofarengeal

örneklerde RSV antijeni mevcut ise bu antijen koloidal altın partikülleriyle 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 de olması testin uygun şekilde çalıştığının göstergesidir.

**İstatistikî yöntemler:** Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışma 01.09.2010 - 31.01.2011 tarihleri arasında 44'ü (%44) kız, 56'sı (%56) erkek olmak üzere toplam 100 çocuk ile yapılmıştır. Çocukların yaşları 1 ile 24 ay arasında değişmekte olup, ortalama yaş  $7,66 \pm 5,49$  aydır.

**Tablo 2:** Olguların Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı

		<b>Min-Max</b>	<b>Ort±SS</b>
<b>Ağırlık (gr)</b>		2000-15000	7299,39±2793,24
<b>Boy (cm)</b>		42-82	65,72±9,05
<b>Doğum Ağırlığı (gr)</b>		1000-4100	2972,40±677,51
<b>Doğum haftası</b>		27-41	37,70±2,71
		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kız</b>	44	44
	<b>Erkek</b>	56	56
<b>Ağırlık Persantil</b>	<b>&lt; 3 Pers</b>	40	40
	<b>3-95 Pers</b>	59	59
	<b>&gt; 95 Pers</b>	1	1
<b>Boy Persantil</b>	<b>&lt; 3 Pers</b>	35	35
	<b>3-95 Pers</b>	65	65

Çocukların ağırlıkları 2000 ile 15000 gr arasında değişmekte olup, ortalaması  $7299,39 \pm 2793,24$  gr'dır.

Çocukların boyları 42 ile 82 cm arasında değişmekte olup, ortalaması  $65,72 \pm 9,05$  cm'dir.

Çocukların doğum ağırlıkları 1000 ile 4100 gr arasında değişmekte olup, ortalaması  $2972,40 \pm 677,51$  gr'dır.

Doğum haftaları 27 ile 41 yaş arasında değişmekte olup, ortalaması  $37,70 \pm 2,71$  aydır.

Çocukların ağırlık persantilleri incelendiğinde; 40 çocuğun ağırlık persantilinin 3 ün altında, 59'unun 3-95 pers. arasında, 1'inin de 95 pers. üzerinde olduğu görülmektedir.

Çocukların boy persantilleri incelendiğinde; 35 çocuğun boy persantilinin 3'ün altında, 65'inin de 3-95 pers. arasında olduğu görülmektedir.

**Tablo 3:** Olguların Gelir Düzeyi, Anne Eğitimi ve Isınma Tipine İlişkin Dağılımları

		n	%
<b>Gelir</b>	<b>&lt; 500 TL</b>	41	41
	<b>500–1000 TL</b>	53	53
	<b>1000–2000 TL</b>	6	6
<b>Anne Eğitimi</b>	<b>İlköğretim</b>	60	60
	<b>Lise</b>	34	34
	<b>Lise Üzeri</b>	6	6
<b>Isınma</b>	<b>Doğalgaz sobası</b>	37	37
	<b>Elektrik</b>	1	1
	<b>Klima</b>	1	1
	<b>Kombi</b>	11	11
	<b>Kömür Sobası</b>	50	50

**Tablo 4:** Olguların Kardeş, Evdeki Kişi Sayısı ve Oda Sayısına İlişkin Dağılımları

	n	%
--	---	---

<b>Kardeş Sayısı</b>	<b>1 Kardeş</b>	13	13
	<b>2 Kardeş</b>	27	27
	<b>3 Kardeş</b>	36	36
	<b>4 ve Üzeri</b>	24	24
<b>Evdeki Kişi Sayısı</b>	<b>3 Kişi ve Daha Az</b>	8	8
	<b>4 Kişi</b>	13	13
	<b>5 Kişi</b>	42	42
	<b>6 Kişi</b>	22	22
	<b>7 ve Üzeri</b>	15	15
<b>Oda Sayısı</b>	<b>2 Oda</b>	5	5
	<b>3 Oda</b>	36	36
	<b>4 Oda</b>	42	42
	<b>5 Oda</b>	17	17

Gelir düzeyi 500 TL'nin altında olan 41, 500-1000 TL arası olan 53, 1000-2000 TL arası olan 6 çocuk bulunmaktadır.

Çocukların 60'ının annesi ilköğretim mezunu, 34'ünün annesi lise mezunu, 6'sının annesi de lise üzeri eğitim almıştır.

Çocukların 37'sinin evinde ısınma doğalgaz sobası ile 1'inin elektrik ile 1'inin klima ile 11'inin kombi ile, 50'sinin de kömür sobası ile sağlanmaktadır.

Çocukların kardeş sayıları, evdeki kişi sayısı ve evdeki oda sayısı dağılımı Tablo 4'de gösterilmektedir.

**Tablo 5: Olguların Örnek Alınan Aya İlişkin Dağılımı**

<b>Örnek Ayı</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
------------------	----------	----------

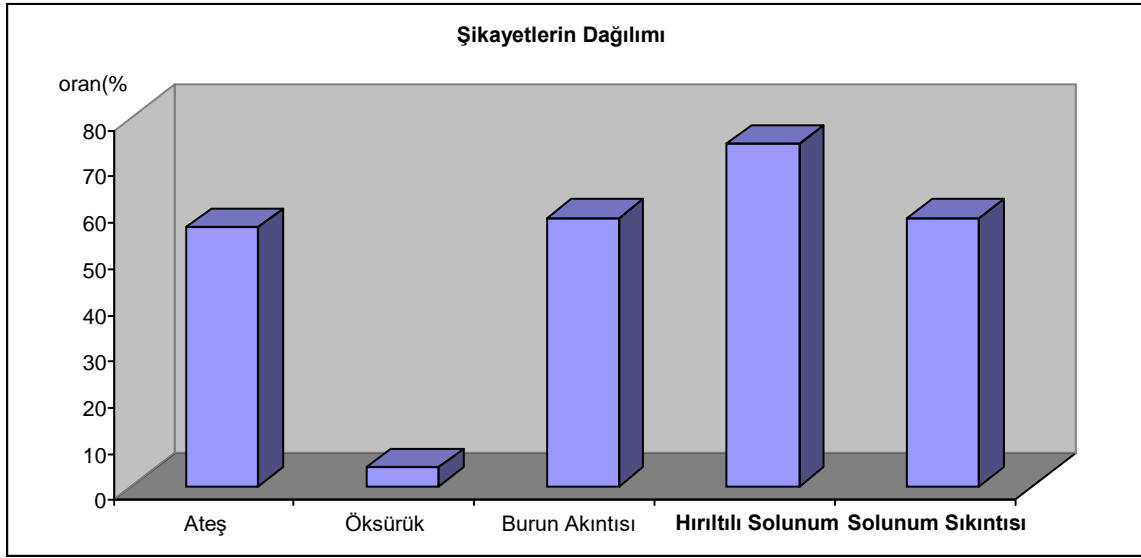
<b>Ocak</b>	10	10
<b>Eylül</b>	18	18
<b>Ekim</b>	29	29
<b>Kasım</b>	15	15
<b>Aralık</b>	28	28

Örnek alınan aylara göre dağılımı Tablo 5’te gösterilmektedir. En fazla Ekim (%29) ve Aralık (%28) ayında örnek alınmıştır.

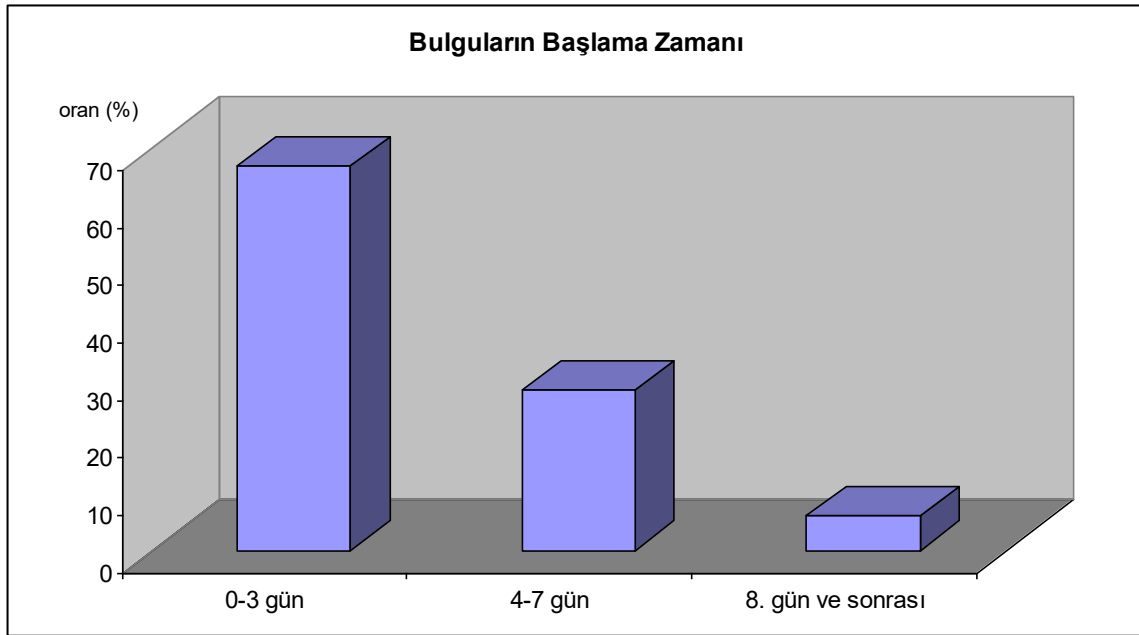
**Tablo 6: Olguların Şikayetlerinin Dağılımı**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Ateş</b>	56	56
<b>Öksürük</b>	4	4
<b>Burun Akıntısı</b>	58	58
<b>Hırıltılı Solunum</b>	74	74
<b>Solunum Sıkıntısı</b>	58	58
<b>Bulguların başlama zamanı</b>		
<b>0-3 gün</b>	67	67
<b>4-7 gün</b>	28	28
<b>8. gün ve sonrası</b>	6	6

Çocukların 56’sında ateş, 4’ünde öksürük, 58’inde burun akıntısı, 74’ünde hırıltılı solunum, 58’inde solunum sıkıntısı görülmektedir. Çocuklarda bulguların başlama zamanı Tablo 6’te gösterilmektedir.



Şekil 1: Şikayetlerin dağılımı

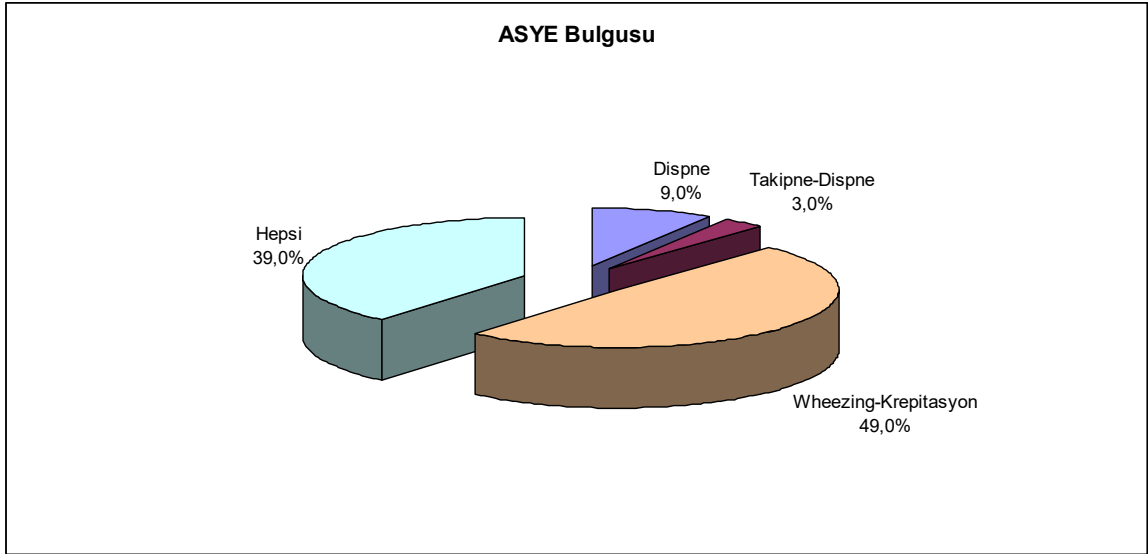


Şekil 2: Bulguların başlama zamanı

**Tablo 7:** Olguların ASYE Bulgusu Dağılımı

ASYE Bulgusu	n	%
Dispne	9	9
Takipne-Dispne	3	3
Wheezing-Krepitasyon	49	49
Hepsi	39	39

Çocukların 9'unda dispne, 3'ünde takipne-dispne, 49'unda wheezing-krepitasyon görülmekte olup, 39 çocukta bu bulguların tümü görülmektedir.



**Şekil 3:** Olguların ASYE bulgularına göre dağılımı

**Tablo 8: Hasta Geçmiş Klinik Özelliklerinin Dağılımı**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>CRP (+)</b>	39	39
<b>RSV (+)</b>	63	63
<b>Malnütrisyon</b>	14	14
<b>Surfaktan</b>	9	9
<b>Yoğun Bakımda Yatış</b>	27	27
<b>Ventilatör Uygulaması</b>	14	14

Çocukların 39'unda CRP pozitifliği, 63'ünde RSV pozitifliği, 14'ünde malnütrisyon varlığı, 9'unda surfaktan pozitifliği; 27'sinde yoğun bakımda yatış, 14'ünde de ventilatör uygulaması görülmektedir.

**Tablo 9: Olguların Bakım ve Beslenme Şekli Dağılımı**

		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Bakım Şekli</b>	<b>Anne</b>	60	60
	<b>Kreş</b>	12	12
	<b>Anne Dışında</b>	28	28
<b>Anne Sütü</b>	<b>Almıyor</b>	51	51
	<b>Alıyor</b>	49	49

Çocukların 60'ının bakımı annesi tarafından yapılmakta olup, 12'si kreşe gitmekte, 28'inin de anne dışında başkaları tarafından bakımı sağlanmaktadır.

**Tablo 10:** Olgularda Konjenital Kalp Hastalığı ve Ailede Allerji, Astım ve Sigara Kullanımı Dağılımı

	n	%
<b>Doğumsal Kalp Hastalığı</b>	16	16
<b>Ailede Allerji</b>	32	32
<b>Ailede Astım</b>	28	28
<b>Sigara Kullanımı</b>	61	61

Çocukların, 16'sında doğumsal kalp hastalığı, 32'sinin ailesinde allerji, 28'inin ailesinde astım görülmekte olup, 61'inin babası sigara kullanmaktadır.

**Tablo 11:** Olguların RSV pozitifliğine Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

RSV	Pozitif	Negatif	
	Ort±SS	Ort±SS	
<sup>a</sup> Yaş (ay)	8,18±6,04 (7)	6,78±4,35 (6)	<b>0,450</b>
<sup>b</sup> Ağırlık (gr)	7299,0±3030,4	7300,0±2361,8	<b>0,999</b>
<sup>b</sup> Boy (cm)	65,79±10,17	65,62±6,90	<b>0,922</b>
<sup>b</sup> Doğum Ağırlığı (gr)	2840,6±755,0	3196,7±445,4	<b>0,004*</b>
<sup>b</sup> Doğum haftası	37,09±3,10	38,73±1,36	<b>0,001*</b>

<sup>a</sup>Mann-Whitney U test

<sup>b</sup>Student t test

\*p<0,01

**Tablo 12:** Olguların RSV pozitifliğine Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

		n (%)	n (%)	p
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kız</b>	29 (%46,0)	15 (%40,5)	<b>0,593</b>
	<b>Erkek</b>	34 (%54,0)	22 (%59,5)	
<b>Ağırlık Pers.</b>	<b>&lt; 3 Pers</b>	40 (%63,5)	19 (%51,4)	<b>0,322</b>
	<b>3-95 Pers</b>	22 (%34,9)	18 (%48,6)	
	<b>&gt; 95 Pers</b>	1 (%1,6)	0 (%0)	
<b>Boy Pers.</b>	<b>&lt; 3 Pers</b>	44 (%69,8)	21 (%56,8)	<b>0,185</b>
	<b>3-95 Pers</b>	19 (%30,2)	16 (%43,2)	

*Ki-Kare test kullanıldı*

<sup>a</sup>*Mann-Whitney U test*

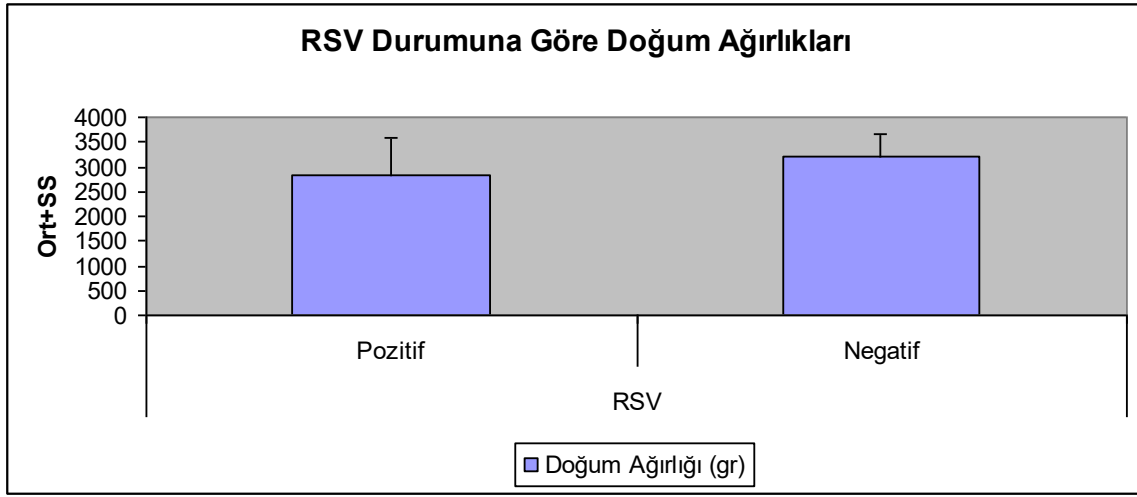
<sup>b</sup>*Student t test*

*\*p<0,05*

*\*\*p<0,01*

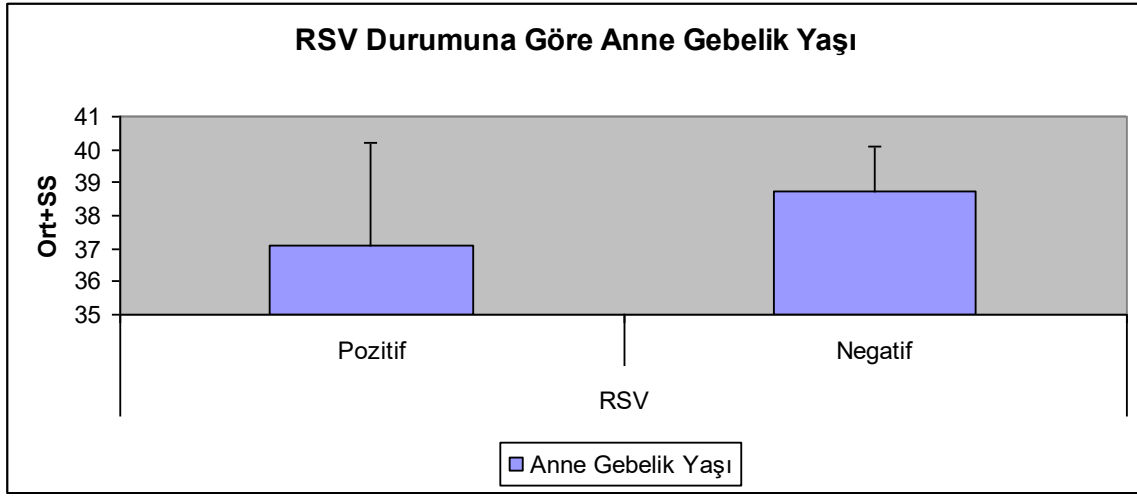
RSV pozitifliğine göre çocukların yaşları, ağırlıkları ve boyları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

RSV pozitif grubun doğum ağırlıklarının ortalaması, RSV negatif gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür ( $p<0,01$ ), (Şekil 4).



Şekil 4: RSV durumuna göre doğum ağırlıkları dağılımı

RSV pozitif grubun anne gebelik yaşları ortalaması, RSV negatif gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür ( $p < 0,01$ ), (Şekil 5).



Şekil 5: RSV durumuna göre anne gebelik yaşları dağılımı

RSV pozitifliğine göre cinsiyetler, ağırlık ve boy pesantilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 13:** Anne Eğitimi, Gelir durumu ve Kardeş ve Evdeki Kişi Sayısına İlişkin Parametrelerin RSV Durumuna Göre Değerlendirilmeleri

RSV	Pozitif	Negatif	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	

<b>Gelir Düzeyi</b>	<b>&lt; 500 TL</b>	28 (%44,4)	13 (%35,1)	<b>0,610</b>
	<b>500-1000 TL</b>	31 (%49,2)	22 (%59,5)	
	<b>1000-2000 TL</b>	4 (%6,3)	2 (%5,4)	
<b>Anne Eğitim Durumu</b>	<b>İlköğretim</b>	44 (%69,8)	16 (%43,2)	<b>0,018*</b>
	<b>Lise</b>	15 (%23,8)	19 (%51,4)	
	<b>Lise Üzeri</b>	4 (%6,3)	2 (%5,4)	
<b>Kardeş Sayısı</b>	<b>1 Kardeş</b>	3 (%4,8)	10 (%27)	<b>0,001*</b>
	<b>2 Kardeş</b>	14 (%22,2)	13 (%35,1)	
	<b>3 Kardeş</b>	25 (%39,7)	11 (%29,7)	
	<b>≥4 Kardeş</b>	21 (%33,3)	3 (%8,1)	
<b>Evdeki Kişi Sayısı</b>	<b>≤ 3 Kişi</b>	4 (%6,3)	4 (%10,8)	<b>0,544</b>
	<b>4 Kişi</b>	7 (%11,1)	6 (%16,2)	
	<b>5 Kişi</b>	27 (%42,9)	15 (%40,5)	
	<b>6 Kişi</b>	13 (%20,6)	9 (%24,3)	
	<b>≥ 7 Kişi</b>	12 (%19)	3 (%8,1)	

Ki-Kare test kullanıldı

\* $p < 0,01$

**Tablo 14:** Olguların Ev Özelliklerine İlişkin Parametrelerinin RSV Durumuna Göre Değerlendirilmeleri

<b>RSV</b>	<b>Pozitif</b>	<b>Negatif</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>2 Oda</b>	3 (%4,8)	2 (%5,4)	<b>0,508</b>

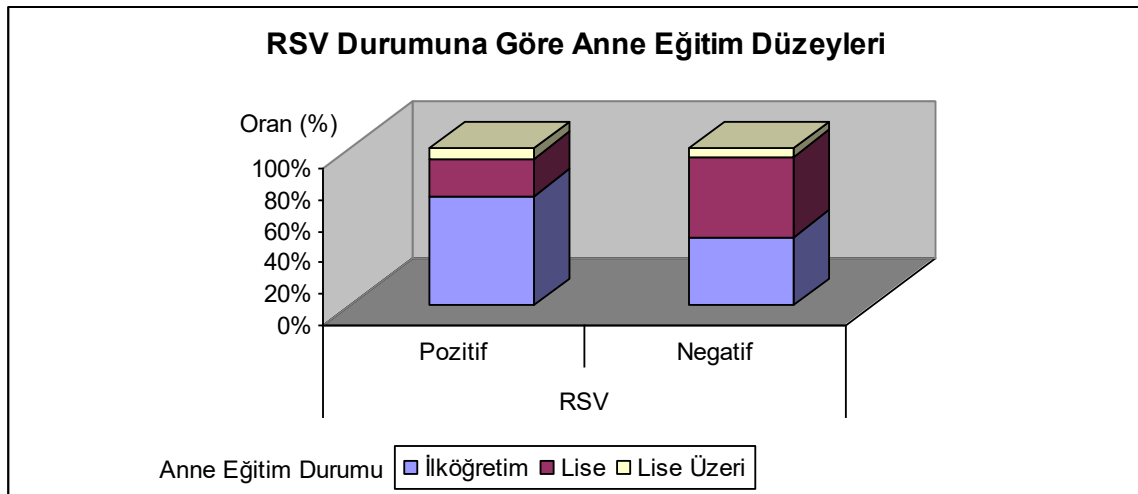
<b>Oda Sayısı</b>	<b>3 Oda</b>	24 (%38,1)	12 (%32,4)	
	<b>4 Oda</b>	28 (%44,4)	14 (%37,8)	
	<b>5 Oda</b>	8 (%12,7)	9 (%24,3)	
<b>Isınma Şekli</b>	<b>Doğalgaz Sobası</b>	19 (%30,2)	18 (%48,6)	<b>0,119</b>
	<b>Kombi</b>	7 (%11,1)	5 (%13,5)	
	<b>Kömür Sobası</b>	37 (%58,7)	14 (%37,8)	

Ki-Kare test kullanıldı

\*\* $p < 0,01$

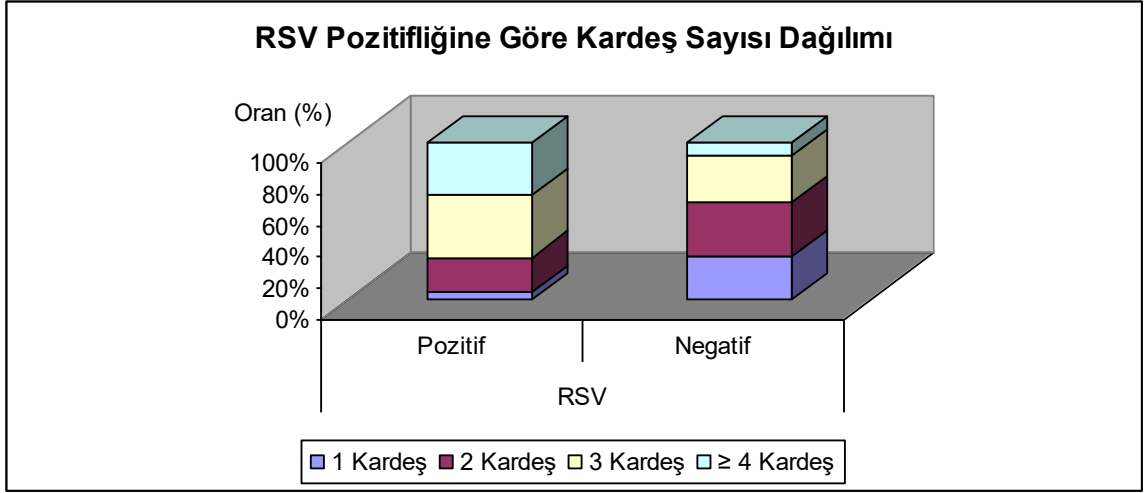
RSV pozitifliğine göre gelir düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ )(Tablo 13).

RSV pozitifliğine göre anne eğitim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0,05$ ); ilköğretim mezunu annelerin çocuklarında RSV görülme oranı yüksekken, lise mezunu annelerin çocuklarında RSV görülme oranı yüksektir (tablo 13).



Şekil 6: RSV durumuna göre anne eğitim düzeyleri dağılımı

RSV pozitifliğine göre kardeş sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0,01$ ); kardeş sayısı arttıkça RSV görülme oranı da artmaktadır (Şekil 7),(Tablo 13).



Şekil 7: RSV durumuna göre kardeş sayısı dağılımı

RSV pozitifliğine göre evdeki kişi ve oda sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ )(Tablo 13).

**Tablo 15: RSV Pozitifliğine Göre Şikayetlerin Değerlendirilmesi**

RSV		Pozitif	Negatif	p
		n (%)	n (%)	
Ateş		24 (%38,1)	20 (%54,1)	<b>0,121</b>
Öksürük		4 (%6,3)	0 (%0)	<b>0,294</b>
Burun Akıntısı		37 (%58,7)	21 (%56,8)	<b>0,847</b>
Hırıltılı Solunum		52 (%82,5)	22 (%59,5)	<b>0,011*</b>
Solunum Sıkıntısı		43 (%68,3)	15 (%40,5)	<b>0,007**</b>
Bulguların başlama zamanı	0-3 gün	42 (%66,7)	25 (%67,6)	<b>0,981</b>
	4-7 gün	17 (%27)	10 (%27)	
	8. gün ve sonrası	4 (%6,3)	2 (%5,4)	

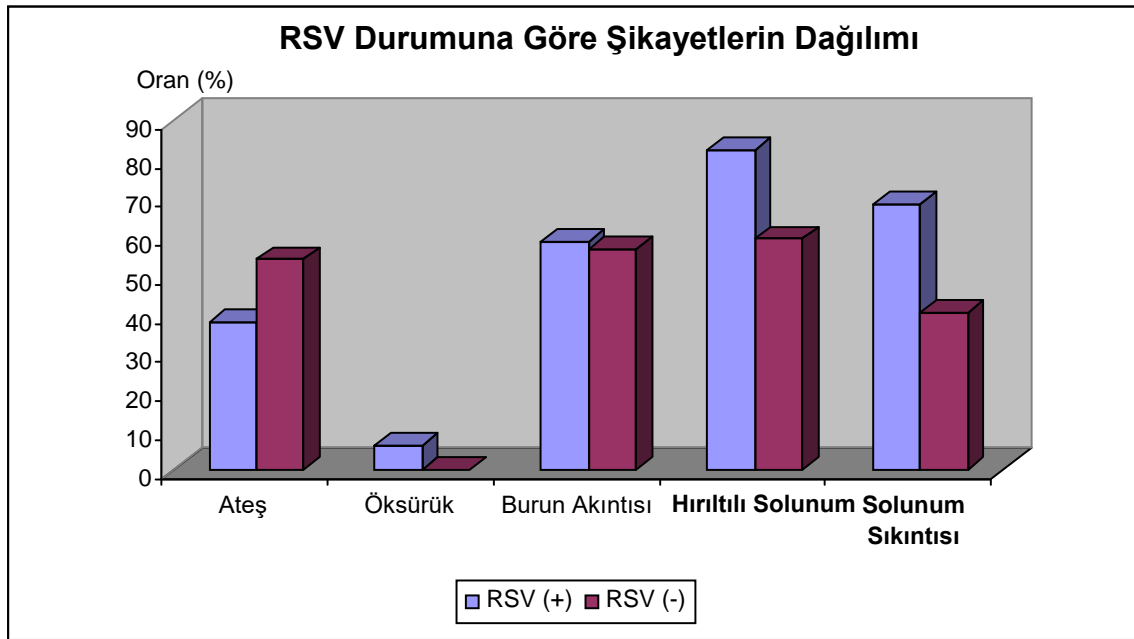
*Ki-Kare test kullanıldı*

*Fisher's Exact Ki-Kare test*

*\*p<0,05*

*\*\*p<0,01*

RSV pozitifliğine göre ateş, öksürük ve burun akıntısı görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamakta iken ( $p>0,05$ ); RSV pozitif grupta hırıltılı solunum ve solunum sıkıntısı görülme oranları anlamlı şekilde yüksektir(sırasıyla  $p<0,05, p<0,01$ ) (Şekil: 8), (Tablo: 15).



Şekil 8: RSV durumuna göre şikayetlerin dağılımı

RSV pozitifliğine göre bulguların başlama zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ )(Şekil:2)(Tablo 15).

Tablo 16: RSV Pozitifliğine Göre ASYE Bulgularının ve CRP Sonucunun Değerlendirilmesi

RSV		Pozitif	Negatif	p
		n (%)	n (%)	
ASYE Bulgusu	Dispne	5 (%7,9)	4 (%10,8)	<b>0,945</b>
	Takipne-Dispne	2 (%3,2)	1 (%2,7)	
	Wheezing-Krepitasyon	32 (%50,8)	17 (%45,9)	
	Hepsi	24 (%38,1)	15 (%40,5)	
CRP	Negatif	38 (%60,3)	23 (%62,2)	<b>0,855</b>
	Pozitif	25 (%39,7)	14 (%37,8)	

Ki-Kare test kullanıldı

RSV pozitifliğine göre ASYE bulguları ve CRP pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ,  $p|>0.05$ )(Şekil :3)(Tablo:16).

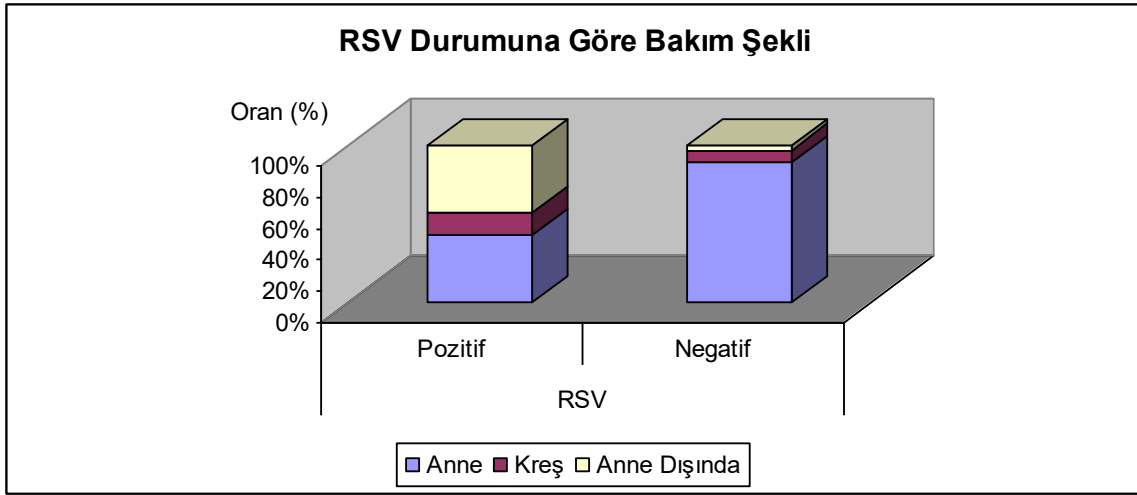
**Tablo 17:** RSV Pozitifliğine Göre Bakım ve Beslenme Şekli Değerlendirilmesi

RSV		Pozitif	Negatif	p
		n (%)	n (%)	
Bakım Şekli	Anne	27 (%42,9)	33 (%89,2)	<b>0,001*</b>
	Kreş	9 (%14,3)	3 (%8,1)	
	Anne Dışında	27 (%42,9)	1 (%2,7)	
Anne Sütü	Almıyor	44 (%69,8)	7 (%18,9)	<b>0,001*</b>
	Alıyor	19 (%30,2)	30 (%81,1)	

*Ki-Kare test kullanıldı*

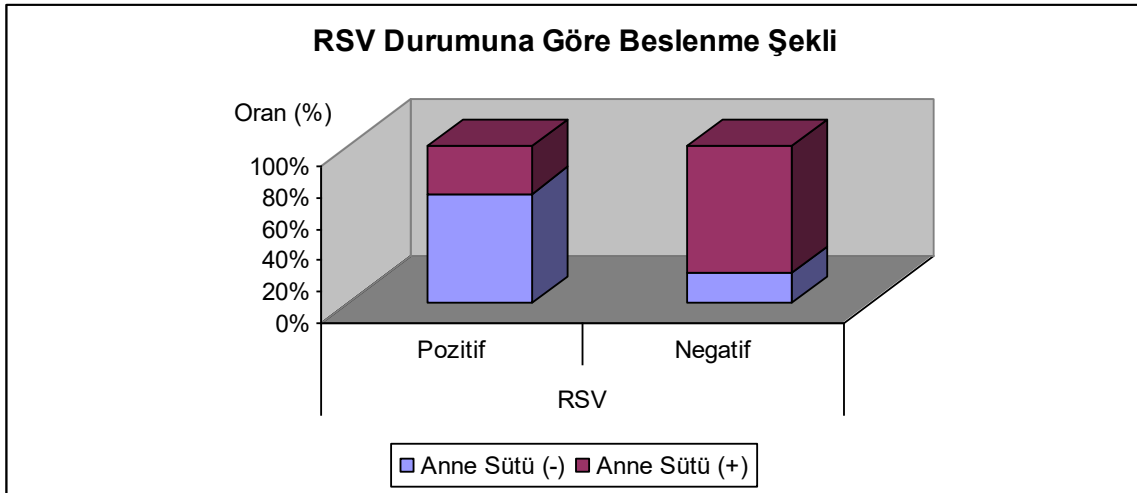
*\* $p<0,01$*

RSV pozitifliğine göre bakım şekilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır; kreşe giden ve anne dışında başkası tarafından bakılan çocuklarda RSV görülme oranı yüksekken, annesi tarafından bakılan çocuklarda RSV görülme oranı yüksektir ( $p<0.01$ )(Şekil 9),(Tablo 17).



Şekil 9: RSV durumuna göre bakım şekli dağılımı

RSV pozitifliğine göre beslenme şekilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır; anne sütü almayan çocuklarda RSV görülme oranı yüksekken, anne sütü alan çocuklarda RSV görülmemeye oranı yüksektir ( $p < 0.01$ ) (Şekil 10) (Tablo 17).



Şekil 10: RSV durumuna göre beslenme şekli dağılımı

**Tablo 18:** RSV Pozitifliğine Göre Doğumsal Kalp Hastalığı ,Malnütrisyon, Ailede Allerji, Astım ve Sigara Kullanımının Değerlendirilmesi

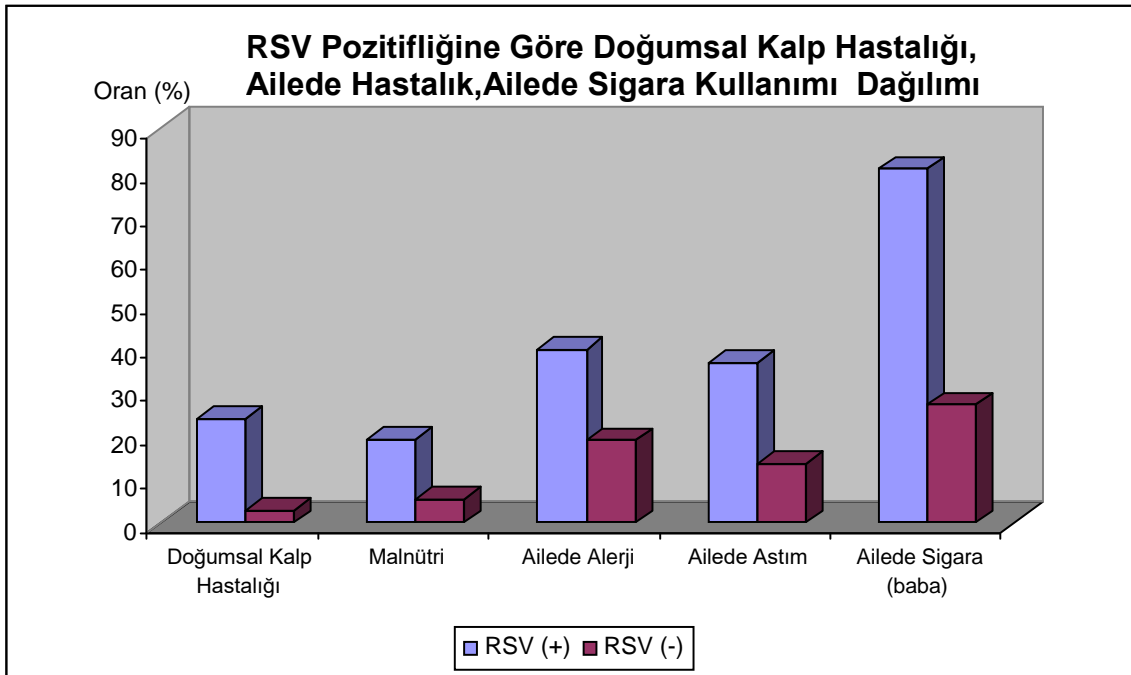
RSV	Pozitif	Negatif	p
	n (%)	n (%)	
<b>Doğumsal Kalp Hastalığı</b>	15 (%23,8)	1 (%2,7)	<b>0,005**</b>
<b>Malnütrisyon</b>	12 (%19)	2 (%5,4)	<b>0,048*</b>
<b>Ailede Allerji</b>	25 (%39,7)	7 (%18,9)	<b>0,032*</b>
<b>Ailede Astım</b>	23 (%36,5)	5 (%13,5)	<b>0,013*</b>
<b>Ailede Sigara</b>	51 (%81)	10 (%27)	<b>0,001**</b>

Ki-Kare test kullanıldı

\* $p < 0,05$

\*\* $p < 0,01$

Doğumsal kalp hastalığı ,malnütrisyon, ailesinde allerji,astım ve sigara kullanımı öyküsü olan çocuklarda RSV görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir(sırasıyla  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$  ve  $p < 0.01$ )(Şekil 11)(Tablo 18).



**Şekil 11:** RSV durumuna göre doğumsal kalp hastalığı ve ailede hastalık ve sigara kullanımı dağılımı

**Tablo 19:** RSV Pozitifliğine Göre Yoğun Bakımda Yatış, Sürfaktan ve Ventilatör Uygulanması Değerlendirilmesi

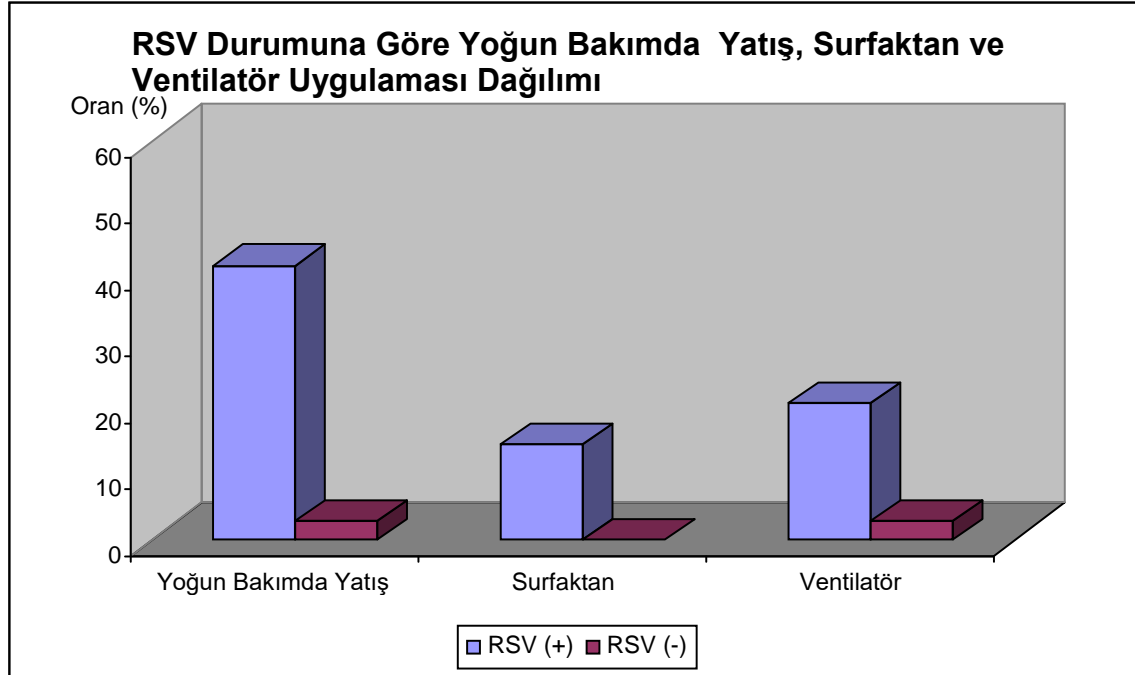
RSV	Pozitif	Negatif	p
	n (%)	n (%)	
Yoğun Bakımda Yatış	26 (%41,3)	1 (%2,7)	<b>0,001**</b>
Sürfaktan	9 (%14,3)	0 (%0)	<b>0,016*</b>
Ventilatör Uygulanması	13 (%20,6)	1 (%2,7)	<b>0,013*</b>

Ki-Kare test kullanıldı

\* $p < 0,05$

\*\* $p < 0,01$

Yoğun bakımda yatış öyküsü olan ,surfaktan tedavisi alan ve ventilatör uygulaması yapılan çocuklarda RSV görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir( $p < 0,01, p < 0,05, p < 0,05$ )(Şekil 12)(Tablo 19).



**Şekil 12:** RSV durumuna göre yoğun bakımda yatış, surfaktan ve ventilatör uygulaması dağılımı

## TARTIŞMA

Solunum sinsityal virüsü (RSV; Respiratory syncytial virus), tüm dünyada bebek ve çocuklardaki viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının en sık ve en önemli etkenidir. RSV erişkinlerde soğuk algınlığı şeklinde hastalık yaparken, bebek ve çocukların %40' ında 2-5 gün içinde alt solunum yollarına ilerlemektedir. Hastaneye yatırılan tüm bronşiolit olgularının %45-75'inden, pnömoni olgularının ise %15-25'inden RSV'ün sorumlu olduğu bildirilmiştir. İlk 1 yaştaki bebeklerin %50-70 kadarı ve 2 yaşına kadar olan tüm bebeklerin %95'i RSV ile enfekte olmaktadır. Daha sonraki yıllarda RSV'ye karşı serum antikorlarının gelişmesine rağmen RSV ile reenfeksiyonlar gelişebilmektedir(1, 2, 3).

Çalışmamızda, 0-24 ay arasındaki ASYE'lu infantlarda yaptığımız taramada RSV enfeksiyon sıklığını %63 bulduk. Ülkemizde 1990'lı yıllardan beri RSV enfeksiyon sıklığını farklı gruplarda, farklı tanısal testlerle belirleyen pek çok klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda RSV enfeksiyon sıklıkları %20-%63 arasında rapor edilmiştir. Kanra ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınlamış oldukları; 2 yıl boyunca süren ve ülke genelinde 17 merkezde yürütülen çok merkezli bir çalışmada RSV enfeksiyon sıklığı %29,5 olarak saptanmıştır(149). Çalışmamızda RSV enfeksiyon sıklığını literatüre göre oldukça yüksek bulmamız olgularımızın düşük sosyoekonomik düzeyde olmalarından kaynaklanıyor olabilir. RSV taraması yaptığımız 100 infantın %94'ünde aylık gelir düzeyi 1000 YTL'nin altında, %60'ında anne eğitimi ilköğretim düzeyinde, %50'si sobalı evde yaşamakta ve %79'unda ailede yaşayan kişi sayısı 5 kişi ve üzerindedir (Tablo 3,4).

RSV enfeksiyon sıklığı coğrafik bölgeye göre değişir ve RSV salgınları ılıman iklimlerde sonbahar sonu, kış ve ilkbahar başında (kasım -nisan) görülür. Kanra ve arkadaşlarının çalışmasında ülkemizde RSV enfeksiyonunun en sık görüldüğü dönem Kasım ve Mart ayları arasında bildirilmiştir(149). Çalışmamızın Eylül ve Ocak ayları arası RSV enfeksiyon sezonunda yapılmış olması da enfeksiyon sıklığının bu kadar yüksek bulunmasının nedeni olabilir(Tablo 5). Ancak Kanra ve arkadaşları bölgelere göre RSV enfeksiyon sıklığını %45.3 olarak en yüksek Van'da rapor etmişlerdir. Van'dan sonra en sık %39,1 olarak Ankara'da RSV enfeksiyonu saptanmıştır(149). Çalışmamızın coğrafik bölge olarak ılıman iklimde olan İstanbul'da yürütülmesine rağmen enfeksiyon sıklığının bu kadar yüksek olması dikkat çekicidir.

İstanbul'da yapılmış olan çalışmalar değerlendirildiğinde Kayıran ve arkadaşları sosyoekonomik düzeyi yüksek hastalarda RSV enfeksiyon sıklığını %20 bulmuşlardır(150). Hatipoğlu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da RSV sıklığı %35

saptanmıştır(151). Nişli ve arkadaşları da İstanbul'da RSV IgG antikor pozitifliğini %52 bulmuşlardır(152). 2006 yılında Erten ve arkadaşlarının İstanbul'daki çalışmasında bronşiolitli infantlarda RSV sıklığı %63 olarak rapor edilmiş olup bizim bulgumuzla birebir uyumludur(153). İstanbul coğrafik bölge olarak RSV enfeksiyonu yönünden riskli bölge olmamakla birlikte, yoğun nüfus oranı ve düşük sosyoekonomik düzeydeki hasta grubunun fazla olması nedeniyle süt çocukları yönünden RSV tehdit unsurudur. RSV enfeksiyonları morbiditesi yüksek olan nazokomiyal enfeksiyonlara neden olabilir. Bronşiolitli süt çocuklarında RSV taramasının rutin olarak yapılması, olguların izolasyonunda yarar sağlayabilecektir.

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 ile olmaktadır. Ancak virüs izolasyonunda gerekli laboratuvar işlemler oldukça güçtür, buna bağlı yalancı negatif sonuçlar alınabilmektedir ve karakteristik sitopatik etkinin 3-7 günde ortaya çıkmasından dolayı klinik uygulamada yarar sağlamamaktadır. Viral enfeksiyonların tanısında kullanılan antijen tayinleri hızlı sonuçlar açısından avantajlıdır. RSV IgM antikorlarının hastalık bulguları başladıktan 5-8 gün sonra ortaya çıkması ve hastalığın başlangıç döneminde kanda saptanmaması nedeniyle tanı amaçlı antikor bakılması da önerilmez. Dereli ve arkadaşları İzmir'de hücre kültürü ve direk floresan antikor yöntemiyle RSV pozitifliğini %29,2 olarak rapor etmişlerdir(154). Sayiner ve arkadaşları direk floresan antikor testi ile RSV sıklığını %21,9, Özacar ve arkadaşları da enzim floresan immün assay yöntemiyle %36,4 antijen pozitifliği saptamışlardır(155,156).

RSV enfeksiyonları kız ve erkeklerde yaklaşık olarak eşit sıklıkta görülmekte ancak erkeklerde daha ağır seyretmektedir. Hatipoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erkeklerde %32,5, kızlarda %62,5 oranında RSV pozitifliği vardır(151). Kayıran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RSV pozitif olguların %44 ü kız %56 sı erkekti ve RSV pozitifliği ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı(150). Bizim yaptığımız çalışmada da RSV pozitif hastaların %54 ü erkek ,%46'sı kızdı ve RSV pozitifliği ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı(Tablo 12 ).

Kalabalık ortamda yaşayan ve evdeki kardeş sayısı fazla olan süt çocukları RSV ile daha sık karşılaşmaları ve daha fazla viral yüke sahip olmaları nedeniyle enfeksiyonlar açısından büyük bir risk altındadırlar. Kanra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kalabalık aile yapısı ya da kardeş sayısı ile RSV pozitif ve negatifliği arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmadı(149). Hatipoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise kardeş sayısı ile RSV pozitifliği arasında anlamlı olarak istatistiksel bir ilişki saptanmıştır(151). Bizim

yaptığımız çalışmada kardeş sayısı ile RSV pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmuş (Tablo 13;  $p < 0.05$ ); ancak evdeki kişi sayısı ve RSV pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Tablo 13;  $p > 0.05$ ).

Pasif sigara içimine maruz kalmanın özellikle süt çocuklarında önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ülkemizde son yıllarda özellikle de kadınlarda sigara içme oranı yaklaşık %10 oranında artmıştır. Hatipoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada annelerin sigara içme oranı %55, babaların sigara içme oranı %70 in üzerinde bulunmuş ancak RSV pozitifliği ile sigara içimi arasında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (151). Yine Kanra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RSV pozitiflerin %54 ü RSV negatiflerin ise %49 u pasif sigara içimine maruz kalmaktaydı ve RSV pozitifliği ile sigara içimi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (149). Bizim çalışmamızda ise RSV pozitif olgularda sigara içme öyküsü %81 iken, RSV negatif olgularda sigara içme öyküsü %27 saptandı. RSV pozitif olgularla RSV negatif olgular ailede sigara içme öyküsü yönünden karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 11, Tablo 18;  $p < 0.05$ ). RSV enfeksiyonlarından korunmada; en önemli üç unsurun el yıkama, kalabalık ortamdan uzak durma ve sigaraya maruz kalmanın önlenmesi olduğu pek çok klinik çalışmada ortaya konmuştur. Sigara ile RSV arasında anlamlı ilişki literatürdeki pek çok çalışmayla uyumluluk göstermektedir (149,151).

Altta yatan konjenital kalp hastalığı yada malnütrisyon, ailede astım ve allerji öyküsü olan hastalar alt solunum yolu enfeksiyonu açısından büyük risk altındadırlar. RSV pozitif olan olguların %23,8'inde konjenital kalp hastalığı varken; RSV negatif olguların sadece 1'i (%2,7) konjenital kalp hastası idi. Malnütrisyon, ailede astım ve ailede allerji durumlarında da RSV pozitif ve RSV negatif gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu (Tablo 18; Şekil 11).

Anne sütü RSV için önemli bir koruyucu etmendir. Oddy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anne sütüyle beslenme ile RSV görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (157). Kayıran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da anlamlı sonuçlar bulunmuştur (150). Bizim yaptığımız çalışmada da literatür ile uyumlu sonuçlar bulundu. Hatipoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP pozitifliği RSV pozitif olan grupta RSV negatif olan gruba göre anlamlı derecede yüksek iken, bizim çalışmamızda anlamlı bir ilişki saptanmadı (151) (Tablo 16).

Hastalarımızda en fazla görülen yakınmalar sırasıyla; %52 hırıltılı solunum, %43 solunum sıkıntısı, %37 burun akıntısı, %24 ateş, %4 öksürüktü. Erten ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sorgulandığında ateş %100, baş ağrısı %66, kas ve eklem ağrısı %66, şuur bulanıklığı %40, kusma %40, ateş görülme oranı ise %13 dü (153). Narlı ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada ise en sık görülen semptom %55 ile burun akıntısı idi(158). Ayrıca %40 solunum sıkıntısı, %37 ateş görüldü. Tanır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %97 öksürük , %88 burun tıkanıklığı , %66 ateş saptanmıştı(159). Hatipoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %28 öksürük ,%28 hırıltı , %28 burun akıntısı , %28 de ateş saptandı(151).Bizim çalışmamız Erten ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile uyumsuz, Tanır, Hatipoğlu, Narlı ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumluydu(151,153,158,159) .

Yaptığımız çalışmada RSV pozitif olguların %41 inde yoğun bakımda yatış,%43 ünde surfaktan tedavisi almış olmak , %20,6 sında ise ventilatörde kalma öyküsü mevcuttu. RSV pozitifliğine göre yoğun bakımda yatış, surfaktan tedavisi almış olmak ve ventilatör tedavisi almış olmak ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmuştur.( tablo 19)

Hastalar şikayetlerinin başlama süresi açısından incelendiğinde %66 sı 0–3. günde , %17 si 4–7. gününde ve %4 ü 8. gün ve sonrasında başvurmuştu. Buna göre RSV + liği ile bulguların ortaya çıkış zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmadı.

Hastalarımızın %37 si doğalgaz sobası ile,%50 si kömür sobası ile, %11 i kombi ile , %1 i elektrik ısıtıcısı ile ve %1 i de klima ile ısınmaktaydı. Buna göre RSV pozitifliği ile ısınma şekli arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç bulunamamıştır( $p>0.05$ )(Tablo 14).

Yaptığımız çalışmada RSV pozitifliği ile çocukların yaşları, ağırlıkları ve boyları arasında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.(Tablo 11)

Hatipoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %21,3 olguda prematüre doğum öyküsü mevcuttu. Bizim çalışmamızda da annelerin gebelik yaşı ortalaması 37.09+3,1 di ve RSVpozitif grubun annelerinin gebelik yaş ortalaması, RSV negatif grubun gebelik yaşı ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü.( Şekil 5, Tablo 11)

Alınan örneklerde en sık RSV(+) liği %72,4 olarak Ekim ayında ve %66,7 olarak Kasım ayında saptandı. RSV (+) liğinin en az olduğu ay Ocak ayı (%40) idi. Eylül ayında %61,1 Aralık ayında da %60,7 RSV(+) liği vardı. Konjenital kalp hastalığı olması, yoğun bakım destek tedavisi alma, surfaktan alma, ailede astım, ailede allerji ve sigara öyküsü RSV enfeksiyonu riskini artırmaktadır. Hasta grubumuzun sosyoekonomik düzeyinin düşük olması nedeniyle RSV enfeksiyon sıklığı diğer çalışmalara göre oldukça yüksek bulunmuştur. İki yaş altında ASYE bulguları ile başvuran hastalarda tanısal testler arasında RSV antijen taramasının da olmasının izlem ve tedavi de yararlı olacağı kanısındayız.

## SONUÇLAR

- 1) Çalışma 44'ü (%44) kız, 56'sı (%56) erkek olmak üzere toplam 100 çocuk ile yapıldı.
- 2) Çocukların yaşları 1 ile 24 ay arasında değişmekte olup, ortalama yaş  $7,66 \pm 5,49$  aydı.
- 3) Çocukların ağırlık persantilleri incelendiğinde; 40 çocuğun ağırlık persantilinin 3'ün altında, 59'unun 3-95 pers. arasında, 1'inin de 95 pers. üzerinde olduğu görüldü.
- 4) Gelir düzeyi 500 TL'nin altında olan 41, 500-1000 TL arası olan 53, 1000-2000 TL arası olan 6 çocuk saptandı.
- 5) Çocukların 60'mının annesi ilköğretim mezunu, 34'ünün annesi lise mezunu, 6'sının annesi de lise üzeri eğitim aldığı gözlemlendi.
- 6) Çocukların 37'sinin evinde ısınma doğalgaz ile, 1'inin elektrik ile, 1'inin klima ile, 11'inin kombi ile, 50'sinin de soba ile sağlanmaktadır.
- 7) En fazla Ekim (%29) ve Aralık (%28) ayında örnek alınmıştır.
- 8) Çocukların 56'sında ateş, 4'ünde öksürük, 58'inde burun akıntısı, 74'ünde hırıltılı solunum, 58'inde solunum sıkıntısı, tümünde de bulantı görülmektedir.
- 9) Çocukların 9'unda dispne, 3'ünde takipne-dispne, 49'unda wheezing-krepitasyon görülmekte olup, 39 çocukta bu bulguların tümü görülmektedir.
- 10) İnfantların 39'unda CRP pozitifliği saptanmıştır.
- 11) RSV pozitifliği oranı %63 olarak belirlenmiştir.
- 12) %14'ünde malnütrisyon varlığı, 9'unda sürfaktan pozitifliği; 27'sinde yoğun bakımda yatış, 14'ünde de ventilatör uygulaması görülmektedir.
- 13) Çocukların 60'mının bakımı annesi tarafından yapılmakta olup, 12'si kreşe gitmekte, 28'inin de anne dışında başkaları tarafından bakımı sağlanmaktadır.
- 14) Çocukların 16'sında doğumsal kalp hastalığı, 32'sinin ailesinde alerji, 28'inin ailesinde astım görülmekte olup, 61'inin babası sigara kullanmaktadır.
- 15) RSV pozitif grubun doğum ağırlıklarının ortalaması, RSV negatif gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür ( $p < 0,01$ ).
- 16) RSV pozitifliğine göre çocukların beslenme ve bakım şekilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0,05$ ).
- 17) RSV pozitifliğine göre çocuklarda hırıltılı solunum ve solunum sıkıntısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0,05$ ).

- 18) RSV pozitifliğine göre çocukların kardeş sayısı ve annenin eğitim düzeyi arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır( $p<0.05$ ).
- 19) RSV pozitifliğine göre çocuklarda ilave kronik hastalık ya da doğumsal kalp hastalığı olması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır( $p<0.05$ ).
- 20) RSV pozitifliğine göre hastaların öyküsünde YB da yatış, ventilatör tedavisi uygulanması ve surfaktan tedavisi uygulanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır( $p<0.05$ ).
- 21) RSV pozitifliğine göre ailede astım öyküsü bulunması arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır( $<0.05$ ).
- 22) RSV pozitifliğine göre ailede sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır( $p<0.05$ ).
- 23) Alınan örneklerde en sık RSV(+) liği %72,4 olarak Ekim ayında ve %66,7 olarak Kasım ayında saptandı.
- 24) RSV (+) liğinin en az olduğu ay Ocak ayı(%40) idi. Eylül ayında %61,1 Aralık ayında da %60,7 RSV(+) liği vardı.

## ÖZET

RSV 2 yaş altı süt çocuklarında en önemli ASYE etkenidir. Özellikle 6 aydan küçük süt çocuklarını, prematürelere, DKH olanları ve immün sistem hastalığı olan çocukları etkilemektedir. Çalışmamızda klinik olarak ASYE tanısı konulan 0–2 yaş grubundaki hastaların RSV sıklığının ve klinik özelliklerinin araştırılması için Eylül 2010 Ocak 2011 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servisinde ASYE tanısı konulan ve yatırılarak ya da ayaktan tedavi edilen 100 hasta çalışmaya alındı. Hastalardan nazofaringeal fırça ile nazofaringeal sürüntü örneği alınarak RSV respi–strip hızlı tanı kiti ile RSV antijeni tarandı.

Hastalarımızda RSV sıklığı % 63 olarak saptandı. Cinsiyete göre RSV sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı. RSV antijeni pozitif saptanan çocukların beslenme ve bakım şekilleri, kardeş sayısı, gelir düzeyi, DKH, ailede astım öyküsü, evde sigara içilmesi, YB da yatış, ventilatörde kalmış olmak ve surfaktan tedavisi görmüş olmak arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır. Ancak RSV pozitifliği ile bulguların başlama zamanı, CRP pozitifliği ateş, öksürük burun akıntısı, evdeki kişi sayısı, oda sayısı, gelir düzeyi arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Alınan örneklerde en sık RSV(+) liği %72,4 olarak Ekim ayında ve %66,7 olarak Kasım ayında saptandı. Konjenital kalp hastalığı olması, yoğun bakımda destek tedavisi alma, surfaktan alma, ailede astım, ailede allerji ve sigara öyküsü RSV enfeksiyonu riskini artırmaktadır. Hasta grubumuzun sosyoekonomik düzeyinin düşük olması nedeniyle RSV enfeksiyon sıklığı diğer çalışmalara göre oldukça yüksek bulunmuştur. İki yaş altında ASYE bulguları ile başvuran hastalarda tanısal testler arasında RSV antijen taramasının da olmasının izlem ve tedavi de yararlı olacağı kanısındayız.

**EK -1**

<b>Bronşiyolitli Süt Çocuklarında RSV (Respiratuar Sinsisyal Virüs)</b>					
<b>Antijen Taraması Çalışma Formu</b>					
Ad		Tarih			
Soyad		Yaş			
Tel					
Şikayetler	Ateş		Hırıltı		
	Öksürük		Nefes Darlığı		
	Burun Akıntısı		Ses Değişikliği		
Şikayetlerin Başlama Tarihi					
ÜSYE Enfeksiyonu Bulguları	Farenks Hiperemisi		Postnasal Akıntı		
	Tonsiller Hiperemi		Konjunktival Hiperemi		
	Hipertrofi		Otitis Media		
Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Bulguları	Dispne		Ral		
			Tipi		
	Taşipne				
Laboratuvar	CRP				
Örnek Alım Şekli	Nazofarenks Sürüntüsü		Üst Nazofarenks Aspirat		
Sosyal Durum	Ağırlık		Boy		
	Doğum Ağırlığı				
	Kardeş Sayısı				
	Bakım Koşulları				
	Anneden Bakım Alıyor				
	Kreşte Kalıyor				
	Ailede anne dışında birisinden bakım alıyor				
	Anne sütü ile besleniyor				
	Çocuğun konjenital kalp hastalığı var mı?				
	Çocukta malnütrisyon var mı?				
	Yoğun bakımda yatış öyküsü var mı?				
	Evde sigara kullanan var mı?				
	Evdeki ısınma tipi				
	Evdeki oda sayısı				
Ailenin gelir durumu					
Ailenin eğitim seviyesi					

## KAYNAKLAR

- 1) 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.
- 2) Levy BT, Graber MA. Respiratory syncytial virus infection in infants and young children. *J Fam Pract*, 1997; 45: 6, 437–481.
- 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) Ahluwalia G, Embree J, McNicol P, Law B, Hammond GW. Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasopharyngeal swab specimens for respiratory syncytial virus diagnosis by cell culture, indirect immunofluorescence assay and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*, 1987; 25: 763- 767.
- 5) Grover S, Watkins P, Örvell Claes, Booth J. Comparison of direct immunofluorescence of exfoliated cells (DIF), tissue culture immunofluorescence (TCIF) and conventional virus isolation (CVI) for the diagnosis of respiratory virus infections. *Serodiag and Immunother in Infect Dis*, 1990; 4: 59-60.
- 6) Jalowayski AA, Walpita P, Puryear BA, Connor JD. Rapid detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal specimens obtained with rhinoprobe scraper. *J Clin Microbiol*, 1990; 28: 738–739.
- 7) Prober CG, Sullender WM. Advances in prevention of respiratory syncytial virus infections. *J Pediatr*, 1999; 135(5): 546–558.
- 8) Dominguez EA, Taber LH, Couch RB. Comparison of rapid diagnostic techniques for respiratory syncytial and influenza A virus infections in young children. *J Clin Microbiol*, 1993; 31: 2286-2290.
- 9) Akan E. Genel ve Özel Viroloji, 3.Baskı, İzmir: Saray Medikal Yayıncılık San. ve Tic. Ltd. Sti., 1994: 463-471.
- 10) Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, Mandell Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Ed. United States of America: Churchill Livingstone Inc, 1995: 1501-1519.
- 11) Belshe RB, Mufson MA. Textbook of human virology. 2th Ed., St. Luis: Mosby Year Book, 1991: 388-407.

- 12) Murphy F.A.: Virus Taxonomy, 'Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M.: Fields Virology , Lipponcott-Raven Publishers; Philadelphia 1996; p: 15.
- 13) Hall CB. Respiratory Syncytial Virus. In: Principles and Practice of Clinical Virology. Eds: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR. John Wiley and Sons, Chichester. 1994: 270-272.
- 14) Korppi M., Reijonen, Poysa L. et al. Anti-inflammatory Therapy Reduces Wheezing After Bronchiolitis. *Am J Dis Child.* 147: 628-631, 1997.
- 15) Zelaye EAC, Petersen C.A. et al. Respiratory Syncytial Virus infection in hospitalized patient and healthy children in El Salvador. *Am J Trop Med Hyg.* 1994; 51: 577-84.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) Fletcher J.N., Smyth R.L., Thomas H.M., Ashby D., Hart C.A.: Respiratory syncytial virus genotypes and disease severity among children in hospital. *Arch Dis Child* 1997; 77, 508-511.
- 19) Ogra PL. RSV: The virus, the disease and the immun response. *Ped Res Rev*, 2004; 5 (suppl A): 119-126.
- 20) Ruuskanen O, Ogra PL. Respiratory syncytial virus. *Curr Probl Pediatr*, 1993 Feb; 23(2): 50-79.
- 21) Handfort J, Friedland JS, Sharland M. Basic epidemiology and immunopathology of RSV in children. *Paediatric respiratory reviews*, 2000; 1: 210-214.
- 22) Sullender WM, Mufson MA, Prince GA, Anderson LJ, Wertz GW. Antigenic and genetic diversity among the attachment proteins of group A respiratory syncytial virus that have caused repeat infections in children. *J Infect Dis*, 1998; 178: 925-932.
- 23) Buraphachep W, Britt WJ, Sullender WM. Detection of antibodies to respiratory syncytial virus attachment and nucleocapsid proteins with recombinant baculovirus-expressed antigens. *J Clin Microbiol*, 1997; 35: 354-357.
- 24) Heilman CA. Respiratory syncytial virus and parainfluenza viruses. *J Infect Dis*, 1990; 161: 402-406.

- 25) Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Yolken RH. Manual of Clinical Microbiology, 7th Ed., Washington, D.C.:American Society for Microbiology Press, 1999: 942-958.
- 26) Siqueira M.M., Nascimento J.P., Portes S.A.R., Schuy W. Enzyme immunassay for respiratory syncytial virus: rapid detection in nasopharyngeal secretions and evaluation of isolates representing different RSV subgroups. *J. Clin. Lab. Anal.* 1993;. 7: 130-133.
- 27) Walsh E.E., Mc Conochie K.M., Long C.E., Hall C.B., Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J. Infect. Dis.* 1997; 175: 814-820.
- 28) Hall C.B., Walsh E.E., Schnabel K.C., Long C.E., Mc Connochie K.M., Hildreth S.W., Anderson L.J. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J. Infect. Dis.* 1990; 162: 1283-1290.
- 29) Langedijk J.P.M., Brandenburg A.H., Middel W.G.J., Obsterhaus A..B., Meleon R.H., Oirschot J.T. A subtype-specific peptide-based enzyme immunassay for detection of antibodies to the G protein of human respiratory syncytial virus is more sensitive than routine serological tests. *J. Clin. Microbiol.* 1997; 35: 1656-1660.
- 30) Mlinaric-Galinovic G., Chonmaitree T., Cane P.A., Pringle C.R., Ogra P.L. Antigenic diversity of respiratory syncytial virus subgroup B strains circulating during a community outbreak of infection. *J. Med. Virol.*1994; 42: 380-384.
- 31) Hambling M. Survival of the respiratory syncytial virus during storage under various conditions. *Br J Exp Pathol*, 1994; 45: 647-655.
- 32) Stang P, Brandenburg N, Carter B. The economic burden of respiratory syncytial virus associated bronchiolitis hospitalizations. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001; 155: 95-96.
- 33) 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.
- 34) Shay D, Holman R, Newman R, et al. Bronchiolitis associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*, 1999; 282: 1440- 1446.
- 35) Tristom D.A., Welliver R.C. Respiratory syncytial virus.In:Manual of Microbiology, Ed: Murray P.R., Baran E.J., Pfaller M.A., Tenover F.C., Yalken R.H. American Public Association.Washington 1995; P: 693-707.
- 36) Forgie IM, Campbell H, Lloyd-Evans N et al: Etiology of acute lower respiratory tract infections in children in a rural community in the Gambia, *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(6): 466-473.

- 37) Vathanophas K, Sangchai R, Raktham S et al: A community-based study of acute respiratory tract infection in Thai children, *Rev Infect Dis* 1990;12: 957-965.
- 38) Yılmaz G, Uzel N, Işık N, Baysal SU, Aslan S, Badur S: Viral lower respiratory tract infections in children in İstanbul, Turkey, *Ped Infect Dis J* 1999; 118(2): 173. 247.
- 39) Hacimustafaoglu M, Celebi S, Aynaci E et al: The progression of maternal RSV antibodies in the offspring, *Arch Dis Child*; 2004; 89: 52-53.
- 40) Akin L, Surlu B, Bozkaya E, Aslan SS, Onal A, Badur S: Influenza and respiratory syncytial virus morbidity among 0-19 aged group in Yunus Emre Health Center, *Turk J Pediatr* 2005; 47(4): 316-322.
- 41) Kanra G, Tezcan S, Yılmaz G and Turkish National Respiratory Syncytial Virus (RSV) Team: Respiratory syncytial virus epidemiology in Turkey, *Turk J Pediatr* 2005; 47: 303-308.
- 42) Nicholson KG, McNally T, Silverman M, Simons P, Stockton JD, Zambon MC: Rates of hospitalisation for influenza, respiratory syncytial virus and human metapneumovirus among infants and young children, *Vaccine* 2006; 24(1): 102-8.
- 43) Halasa NB, Williams JV, Wilson GJ, Walsh WF, Schaffner W, Wright PF: Medical and economic impact of a respiratory syncytial virus outbreak in a neonatal intensive care unit, *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(12): 1040.
- 44) Wohl MEB: Bronchiolitis, In Chernick V, Boat TF (eds). *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children* Philadelphia: Mosby, Inc. 1998: p 473-82.2.
- 45) 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.
- 46) 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, *J Pediatr* 1992; 121(3): 348-54.
- 47) Nicolai T, Pohl A: Acute viral bronchiolitis in infancy: epidemiology and management, *Lung* 1990; 168 : 396-405.
- 48) Openshaw PJM, Potential therapeutic implications of new insights into respiratory syncytial virus disease, *Respir Res* 2002;3: S15-20.

- 49) Shay D.K., Holman R.C., Roosevelt G.E., Clarke M.J., Anderson L.J.: Bronchiolitis associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997, *J Infect Dis* 2001; 183(1): 16- 22.
- 50) Wang EE, Law BJ, Stephens D: Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection, *J Pediatr* 1995; 126(2): 212-9.
- 51) Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH: International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus, International RSV Study Group, *Eur J Pediatr* 1998; 157(3): 215-4.
- 52) Hall BC: Respiratory syncytial virus, "Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia 2004; S: 2315-41.
- 53) Isaacs D, Dickson H, O'Callaghan C, Sheaves R, Winter A, Moxon ER: Handwashing and cohorting in prevention of hospital acquired infections with respiratory syncytial virus, *Arch Dis Child* 1991; 66(2): 227-31.
- 54) Simoes EA: Respiratory syncytial virus infection, *Lancet* 1999; 354 (9181): 847-52.
- 55) 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.
- 56) Eriksson M., Forsgren M., Sjöberk S., et al. Respiratory syncytial virus in young hospitalized children . *Acta Pediatr Scand*. 1993; 72: 47-51.
- 57) Meissner HC., Groothuis JR.: Immunoprophylaxis and the control of respiratory syncytial virus disease. *Pediatrics* 1997; 100:2, 260-263.
- 58) 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.
- 59) Groothuis JR, Simoes EAF, Levin MJ et al: Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children, *N Engl J Med* 1993; 329(21): 1524-9.
- 60) McIntosh K: Respiratory syncytial virus-successful immunoprophylaxis at last, *N Engl J Med* 1993; 329(21): 1572-4.

- 61) Welliver RC: Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses, *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 6-12.
- 62) American Academy of Pediatrics: Respiratory syncytial virus, "Pickering LK(ed): Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases" 523-528, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL. 2003; 523-528.
- 63) Renzi PM., Turgeon JP., Yang JP., Drblik SP., Marcotte JE., et al: Cellular immunity is activated and a Th-2 response is associated with early wheezing in infants after bronchiolitis. *J Pediatr* 1997; 16: 273-276.
- 64) Rabatic S., Gagro A., Loker Kolbas R., Krsulovic-Hresic V., Vital Z. Et al: Increase in CD 23 pozitiv C cell in infants with bronchiolitis accompanied by apperance of IgE and IgD antibodies specific for respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1997; 175:32-37.
- 65) Saito T., Deksin R.W., Casola A., Haberke H., Olszewska B., et al: Respiratory syncytial virus induces selective production of the chemokine RANTES by upper airway epithelial cells. *J Infect Dis.* 1997; 175: 497-504.
- 66) Hegele R.G., Hayashi S., Bramley A.M., Hogg J.C.: Persistence of respiratory syncytial virus genome and protein after acute bronchiolitis in Guinea Pigs. *Chest* 1994; 105: 1848-1854.
- 67) Dargaville P.A., South M., Mc Dougall P.N.: Surfactant abnormalities in infants with severe viral bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 1996; 75, 133-136.
- 68) Pediatrik Akciğer Hastalıkları Çalışma Grubu. Toraks Derneği Akut Bronşiolit Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi*, 2002; 3(ek 3): 35.
- 69) 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.
- 70) 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.
- 71) Leung AKC, Klinier JD, Davies HD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Nat Med Assoc.* 2005; 97(12): 1708-1713.
- 72) Falsey A.R.F., Walsh E.E.: Relationship of serum antibody to risk of respiratory syncytial virus in elderly adults. *J Infect Dis* 1998; 177, 463-466.
- 73) Chandwani S., Borkowsky W., Krainski K., Lawrance R., Welliver R.: Respiratory syncytial virus infection in HIV infection children *J Pediatr.* 1990; 117, 251, 254.

- 74) Wiedbrauk DL, Johnston SLG(eds). In: "Manual of Clinical Virology". Raven Press, New York 1993; 11.
- 75) Johnson FB. Transport of viral specimens, *Clin Microbiol Rev*, 1990; 3: 120.
- 76) Leland DS. In: *Clinical Virology*. W.B Saunders Company, Philadelphia, 1996; 91.
- 77) Huges JH. Physical and chemicals methods for enchancing rapid detection of viruses and other agents. *Clin Microbiol Rev*, 1993; 6: 150.
- 78) Smith TF, Wold AD, Espy MJ, Marshall W. New developments in the diagnosis of viral diseases. *Lab Diag Infect Dis*, 1993; 2:183.
- 79) Olsen MA, Shuck KM, Sambol AR, Flor SM, O'Brien J, Cabrera BJ. Isolation of seven respiratory viruses in shell vials: a practical and highly sensitive method. *J Clin Microbiol*, 1993; 31: 422-423.
- 80) Pedneault L, Robillard L, Turgeon JP. Vaidation of respiratory syncytial virus enzyme immunoassay and shell vial assay results. *J Clin Microbiol*, 1994; 32: 2861-2862.
- 81) Rabalais GP, Stout GG, Ladd KL, Cost KM. Rapid diagnosis of respiratory viral infections by using a shell vial assay and monoclonal antibody pool. *J Clin Microbiol*, 1992; 30: 1505-1506.
- 82) 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.
- 83) Wren CG, Bate BJ, Masters HB, Lauer BA. Detection of respiratory syncytial virus antigen in nasal washings by Abbott Test Pack enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol*, 1990; 28(6): 1395-1397.
- 84) Hite SA, Huang YT. Microwave-accelerated direct immunofluorescent staining for respiratory syncytial virus and influenza A virus. *J Clin Microbiol*, 1996; 34: 1819.
- 85) Talis A, Mcintosh K. Respiratory syncytial virus, "Balows A, Hausler WJ, Herrman KL, Isenberg HD, Shadomy HJ (eds). In:Manual of Clinical Microbiology," American Society for Microbiology, Washington. 1991; p: 883.
- 86) Thomas EE, 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: 632-633.

- 87) Pelczar MJ, Chan ECS, Krieg NR. Microbiology concepts and applications, McGraw-Hill Inc, New York 1993; 5 : p.89.
- 88) Gleaves CA, Hodinka RL, Johnston SLG, Swierkosz EM. Laboratory diagnosis of viral infections. Cumitech, , American Society for Microbiology, Washington 1994; 15: 1.
- 89) Morris DJ, Semple D. Rapid detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates by direct immunofluorescence using monoclonal antibodies. Serodiag and Immunother in Infect Dis, 1990; 4: 53-54.
- 90) Larocco MT, Burgert SJ. Infection in the bone marrow transplant recipient and role of the microbiology laboratory in clinical transplantation. Clin Microbiol Rev, 1997; 10: 277-278.
- 91) Dominguez EA, Taber LH, Couch RB. Comparison of rapid diagnostic techniques for respiratory syncytial and influenza A virus respiratory infections in young children. J Clin Microbiol, 1993; 31: 2286-2288.
- 92) Storch GA. The diagnosis of viral infections. Infect Dis Clin Pract, 1993; 2:1.
- 93) Engler HD, Preuss J. Laboratory diagnosis of respiratory virus infections in 24 hours by utilizing shell vial cultures. J Clin Microbiol, 1997; 35: 2165-2166.
- 94) Halstead DC, Todd S, Fritch G. Evaluation of five methods for respiratory syncytial virus detection. J Clin Microbiol, 1990; 28: 1021-1022.
- 95) Cane PA, Pringle CR. Molecular epidemiology of human respiratory syncytial virus. Sem in Virology, 1995; 6: 371-372.
- 96) Matthey S, Nicholson D, Ruhs S, Alden B, Knock M, Schultz K, Schumuecker A. Rapid detection of respiratory virus by shell vial culture and direct staining by using pooled and individual monoclonal antibodies. J Clin Microbiol, 1992; 30: 540- 542.
- 97) McDonald JC, Quennec P. Utility of a respiratory virus panel containing a monoclonal antibody pool for screening of respiratory specimens in nonpeak respiratory syncytial virus season. J Clin Microbiol, 1993; 31: 2809-2809.
- 98) Wade K, Gerber K, Edward W, Thomas J, Tidwell D, Judy A. A comparison of Binax NOWR to viral culture and direct fluorescent assay testing for respiratory syncytial virus. Diag Microbiol and Infect Dis, 49 2004: 265-268.
- 99) 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 .

- 100) 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.
- 101) Paton AW, Paton JC, Lawrence AJ, Goldwate PN, Harris RJ. Rapid detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates by reverse transcription and polymerase chain reaction amplification. *J Clin Microbiol*, 1992; 30(4): 901-904.
- 102) Van-Milaan AJ, Sprenger MJ, Rothbarth PH, Brandenburg AH, Masurel N, Claas EC. Detection of respiratory syncytial virus by RNA-polymerase chain reaction and differentiation of subgroups with oligonucleotides. *J Med Virol*, 1994; 44: 80-81.
- 103) Gilbert LL, Dakhama A, Bone BM, Thomas EE, Hegele RG. Diagnosis of viral respiratory tract infections in children by using a reverse transcription PCR panel. *J Clin Microbiol*, 1996; 34: 140.
- 104) 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.
- 105) Gottschalk J, Zbinden R, Kaempe L, Heinzer I. Discrimination of respiratory syncytial virus subgroups A and B by reverse transcription PCR. *J Clin Microbiol*, 1996; 34: 41-42.
- 106) 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.
- 107) Kocabeyoğlu Ö., Akça Y., Toker A. Ve ark. 12-35 yaş grubundaki sağlıklı kişilerde respiratuar sinsityal virüs antikor düzeylerinin mikronötralizasyon testi ile araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 1992; 23: 116-120.
- 108) Subbaros EK.,Griffis J,Woner JL.Detection of multipl viral agents in nasofarengal specimens yielding RSV. *Microbial Infect Dis*.1994; 12: 327-32.
- 109) 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.

- 110) 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.
- 111) Falsey AR, McCann RM, Hall WJ, Criddle MM. Evaluation of four methods for the diagnosis of respiratory syncytial virus infection in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 1996; 44: 71-75.
- 112) McIntosh K.: Respiratory syncytial virus In: Behrman RE., Kliegman RM., Arvin AM., Nelson Textbook of Pediatrics 15 th. Edition W.B. Saunders 1996; 904-906.
- 113) Lindgren C., Lin J., Graham B.S., Gray M.E., Perker R.A.: et al: Respiratory syncytial virus infection enhanced the response to laryngeal chemostimulation and inhibits arousal from sleep in young lambs. *Acta Paediatr* 1996; 85, 789-797.
- 114) Arola M., Ruuskanen O., Thedi Z., Mertsola J., Salonen K.N.: Clinical role of respiratory virus infection in acute otitis media. *Pediatrics* 1990; 85: 798-803.
- 115) Simoes E.A.F., Groothuis J.R., Tristram D.A., Alessi K., Siber G.R. et al: Respiratory syncytial virus-enriched globulin for the prevention of acute otitis media in high-risk children *J Paediatr* 1996; 129: 214-219.
- 116) Mlinaric-Galinovic G, Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in the elderly. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1996; 15: 777- 779.
- 117) Whimbey E, Couch RB, Englund JA, Andreeff M, Goodrich JM, Raad II, Lewis V, Mirza N, Luna MA, Baxter BTI. Respiratory syncytial virus pneumonia in hospitalized adult patients with leukemia. *Clin Infect Dis*, 1995; 21: 376-377.
- 118) Steiner R. W. P, M.D, PHD: Treating Acute Bronchiolitis Associated with RSV, *Am Fam Physician* 2004; 69: 325–30.
- 119) 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.
- 120) Respiratory syncytial virus In: Report of the Committee on Infectious Diseases (Red Book) 24 th. Edition 1997; 443-447.
- 121) DeBoech K., Van der A.N., Van Lierde S., Corbeel L., Eechels R.: Respiratory syncytial virus bronchiolitis: A double-blind dexamethasone efficacy study *J Paediatr* 1997; 131, 919-921.
- 122) Welliver R.C.: Therapy for bronchiolitis: Help wanted. *J Paediatr* 1997; 130, 170-172.

- 123) 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.
- 124) 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.
- 125) Moler F.W., Steinhart C.M., Ohmit S.E., Stidham G.L.: Effectiveness of ribavirin in otherwise well infants with RSV-associated respiratory failure. *J Pediatr* 1996; 128, 422-428.
- 126) Randolph A.G., Wang E.E.L.: Ribavirin for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150, 942-947.
- 127) Reijoren T., Korppi M., Kiiikka L., Romes K.: Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150, 512-517.
- 128) 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.
- 129) Sung RYT, Yin J, Oppenheimer SJ, Tam JS, Lau J. Treatment of respiratory syncytial virus infection with recombinant interferon alpha-2a. *Arch. Dis. Child*, 1993; 69: 440-442.
- 130) Quinlann K.P., Hayani K.C.: Vitamine A and respiratory syncytial virus infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150, 25-30.
- 131) Centers for Diseases Control and Prevention. Guideline for hand hygiene in healthcare settings. Recommendations of the Health Care Infections Control Practises Advisory Committee. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2002; 51:1.
- 132) Paes BA. Current strategies in the prevention of respiratory syncytial virus disease. *Paediatr Respir Rev*, 2003; 4(1): 21-27.
- 133) Everard M.L., Milner A.D. (1992). The respiratory syncytial virus and its role in acute bronchiolitis. *Eur. J. Pediatr.* 151: 638-651.
- 134) 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 immunoglobulin study group. *N Engl J Med*, 1993; 329(21): 1524-1530.

- 135) Simoes EA, Sondheimer HM, Top FH, Meissner HC, Welliver RC, Kramer AA, Groothuis JR. Respiratory syncytial virus immunoglobulin 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.
- 136) 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.
- 137) Cappel R, Thirty L, Clinet G. Viral antibodies in the CSF after acute CNS infections. *Arch Neurol*, 1975; 32: 629-631.
- 138) Impact RSV Study Group: Palimizuvab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduced hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*, 1998; 102: 531-537.
- 139) Darville T, Yamauchi T. Respiratory syncytial virus. *Paediatr Rev*. 1998;19: 56-61.
- 140) Wyde PR. Respiratory syncytial virus disease and prospects for its control. *Antiviral Res*, 1998; 39: 63-79.
- 141) 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.
- 142) Wennergren G, Kristjansson S. Relationship between respiratory syncytial virus bronchitis and future obstructive airway disease. *Eur Respir J*, 2001; 18: 1044-1058.
- 143) Piedimonte G. The association between respiratory syncytial virus infection and reactive airway disease. *Resp Med*, 2002; 96: 25-29.
- 144) Hacking D, Hull J. Respiratory syncytial virus: Viral biology and the host response. *J Infect*, 2002; 45: 18-24.
- 145) 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.
- 146) Becker S., Soukup J., Yankaskas J.R. (1992). Respiratory syncytial virus infection of human primary nasal and bronchial epithelial cell cultures and bronchoalveolar macrophages. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 6: 369-374.
- 147) Hirayama K, Sakazaki H, Murakami S, et al. Sequential MRI, SPECT and PET in respiratory syncytial virus encephalitis. *Pediatr Radiol*, 1999; 29: 282-286.

- 148) 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.
- 149) 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.
- 150) Kanra G, Tezcan S, Yılmaz G and Turkish National Respiratory Syncytial Virus (RSV) Team: Respiratory syncytial virus epidemiology in Turkey, *Türk J Pediatr* 2005; 47: 303-308.
- 151) Kayıran M, Paloğlu E., Günakan B. Bronşiolit tanısıyla izlenen küçük çocuklarda RSV sıklığı, klinik ve laboratuvar özellikleri; *Türk Pediatri Arşivi* 2010; 45: 252-6.
- 152) Hatipoğlu S, Arıca S, Çelik Y, Öztora S, Şevketoğlu E, Erkum T. Alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla hastanemize yatırılan olgularda RSV enfeksiyonu sıklığı ve klinik özellikleri. *Düzce Tıp Dergisi* 2009; 11: 38-44.
- 153) Nisli K, Önes Ü, Güler N, Tamay Z. Hışıltılı süt çocuklarında RSV antikorları, lökotrien E4 ve total IgE düzeyleri. *Çocuk Dergisi* 2004; 4: 33-36.
- 154) Erten M, Karayağar N, Ergüven M, Okumuş Ö, Aksu N, Çakı S, Aydın H, Özgüneş N: Bronşiolitli olgularımızda respiratuvar sinsityal virüs (RSV) enfeksiyonu sıklığının değerlendirilmesi. *Göztepe Tıp Dergisi*. 2006; 21(3):113-115.
- 155) Dereli D, Ertem E, Serter D, Sadiment M, Çoker M, Tanaç R. Detection of respiratory syncytial virus in children in 1993-1994 winter season in İzmir, Turkey, by two diagnostic methods. *APMIS*, 1994; 102:877-880.
- 156) Sayiner A.A., Erbaycı O.Ö., Yüksel H., Zeytinoğlu A., Tanaç R., Bilgiç A. Alt solunum yolu enfeksiyonlu çocuklarda solunum virüsleri antijenlerinin araştırılması. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı. 1997; 363.
- 157) Özacar T., Zeytinoğlu A., Özdoğru E., Aydemir S., Tanaç R., Bilgiç A. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda respiratuvar sinsityal virüs antijeninin araştırılması. *İnfeks. Derg.* 1996, 10: 25-27.
- 158) Oddy WH, Sly PD, de Klerk NH, et al. Breast feeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study. *Arch Dis Child* 2003; 88: 224-8.

- 159) Narlı N, Yapıcıoğlu H, Sartar M, Pekmezci D, Yarkın F: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde solunum sinsityal virüs enfeksiyonu. İnfeksiyon Dergisi / Turkish Journal of Infection, 2001,15(2):161–165.
- 160) Tanır G, Doğru Ü, Uzunali Ö, Akar N: Viral Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Bulguları Olan Bebeklerde 'Respiratory syncytial virüs'(RSV) Enfeksiyonlarının Sıklığı ve Klinik özellikleri, T Klin J Pediatri. 2000; 9.