



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

KARDİYAK SEBEPLİ RESPIRATUAR SİNSİTYAL VİRÜS
PROFİLAKSİSİ ALAN HASTALARDA PROFİLAKSİ
ŞEMASINA UYUM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice Nur EROĞLU

ANTALYA/2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

KARDİYAK SEBEPLİ RESPIRATUAR SİNSİTYAL VİRÜS
PROFİLAKSİSİ ALAN HASTALARDA PROFİLAKSİ
ŞEMASINA UYUM

Dr. Hatice Nur EROĞLU

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Işıl YILDIRIM BAŞTUHAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA/2023

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistanlık sürecimde tez çalışmamda bana büyük bir sabır ve anlayışla destek veren, tezimin her aşamasında bana yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. Işıl YILDIRIM BAŞTUHAN'a teşekkür ederim.

Bilgi ve deneyimlerini paylaşarak çocuk hekimi olma yolunda desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalının tüm değerli öğretim üyeleri hocalarıma, uzmanlarıma ve beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hep hissettiğim hem hocam hem ablam olan Uzm. Dr. Özlem TURAN, dostluğu ve çalışma arkadaşlığı ile her zaman yanımda olan Dr. Ayça Nalan ARIKAN, Dr. Mahir CEVİZOğLU, Dr. Nurhak ASLAN ve tezimin şekillenmesine katkı sağlayan yüksek mimar Seçil YOLALAN'a teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve tez yazım aşamasında da her türlü desteği sağlayan annem Zeliha EROğLU, babam Hasan EROğLU, abim Musa Erdost EROğLU ve kardeşim Emre EROğLU'na teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2. RESPIRATUAR SİNSİTYAL VİRÜS (RSV).....	2
2.1. TARİHÇESİ.....	2
2.2. SINIFLANDIRMA VE VİRÜSÜN MİKROMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ.....	2
2.3. VİRÜSÜN DİRENÇ ÖZELLİĞİ.....	5
2.4. VİRÜSÜN ÜREMESİ.....	5
2.5. EPİDEMİYOLOJİ.....	5
2.6. PATOFİZYOLOJİ.....	7
2.7. BAĞIŞIKLIK.....	9
2.8. TANI.....	10
2.8.1. Klinik Tanı.....	10
2.8.2. Laboratuvar Tanısı.....	10
2.9. KLİNİK.....	11
2.10. TEDAVİ.....	12
2.10.1. Destek Tedavisi.....	12
2.10.2. Bronkodilatatör Tedavi.....	12
2.10.3. Steroid Tedavisi.....	13
2.10.4. Ribavirin Tedavisi.....	13
2.10.5. RSV IVIG Tedavisi.....	13
2.10.6. Sürfaktan Tedavisi.....	13

2.10.6. Interferon Alfa (IFN- α) Tedavisi.....	14
2.10.6. A Vitamini Tedavisi	14
2.11. KORUNMA VE İMMÜNOPROFİLAKSİ.....	14
2.12. RSV ENFEKSİYONUNUN OLASI KOMPLİKASYONLARI	17
2.13. PROGNOZ	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Hasta Seçimi.....	19
3.2. Çalışma Yöntemleri.....	19
3.3. Örneklerin Toplanması.....	20
3.4. İstatistiksel Analiz	20
3.4.1. Verilerin Değerlendirilmesi ve Analizi	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
7. Kaynakça	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

RSV	Respiratuar Sinsityal Virüs
KKH	Konjenital Kalp Hastalığı
BPD	Bronkopulmoner Displazi
CCA	Chimpanzee Koriza Agent
DFT	Direkt Floresan Test
ELİSA	Enzym Linked Immunosorbent Assay
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
Nt	Nötralizasyon testi
IFT	İndirekt Floresan Testi
IgA	İmmünglobulin A
İV	İntravenöz
İVİG	İntravenöz İmmünglobulin G
IgG	İmmünglobulin G
IFN- α	İnterferon Alfa
ASD	Atriyal Septal Defekt
VSD	Ventriküler Septal Defekt
PDA	Patent Duktus Arteriyozis
ASYE	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
RNA	Ribonükleik Asid
mRNA	Mesajcı Ribonükleit Asid
PH	Potansiyel Hidrojen
B	Beta
SBÜ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi
FDA	Food and Drug Administration
SAS	Statistical Analysis System

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Türk Neonatoloji Derneği Palivizumab ile RSV Profilaksi Özet Tablosu (77).....	16
Tablo 4.1. Örneklem grubunun cinsiyete göre dağılımı.....	21
Tablo 4.2. Ebeveynlerin eğitim durumuna göre dağılımı.....	22
Tablo 4.3. Ailelerin gelir ve gider durumuna göre dağılımı.....	22
Tablo 4.4. Çocuk sayısına göre dağılımları.....	22
Tablo 4.5. Anket sorularının genel tanımlayıcı verileri	24
Tablo 4.6. Kilo alımında geriliğe göre analiz sonuçları	26
Tablo 4.7. Beslenirken yorulmaya göre analiz sonuçları	27
Tablo 4.8. Yenidoğan yoğun bakım yatışına göre analiz sonuçları	28
Tablo 4.9. Yoğun bakım ihtiyacına göre analiz sonuçları.....	29
Tablo 4.10. Solunum desteği ihtiyacına göre analiz sonuçları.....	30
Tablo 4.11. Kalp hastalığı dışında ek hastalığa göre analiz sonuçları	30
Tablo 4.12. Palivizumabın tam doz uygulanmasına göre analiz sonuçları	32

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 2.1.** RSV'nin şematik görünümü Referans: Respiratory syncytial virus, Textbook of Pediatric Infectious Disease'dan Türkçe'leştirilmiştir. (15) 3
- Şekil 2.2.** Respiratuvar sinsityal virusun elektron mikroskopik görüntüsü (bar:100 nm; McNamara PS ve Smyth RL, The pathogenesis of RSV disease in childhood)'dan alınmıştır. (18) 3
- Şekil 2.3.** RSV'un hücre kültüründe karakteristik sinsityum oluşturması. Courtesy of Linda Stannard, University of Cape Town, SA'dan alınmıştır (24)..... 4



ÖZET

Amaç: Alt solunum yolu enfeksiyonları çocuklarda yüksek morbidite ve mortalite nedenidir. Süt çocukları ve bebeklerde ASYE'nin en sık görülen sebepleri arasında Respiratuar Sinsityal Virüs bulunmaktadır. RSV enfeksiyonunun etkin bir tedavisi ve aşısı yoktur; ancak profilaksi ile hastalığın şiddeti azaltılabilir. Palivizumab, RSV'ye karşı geliştirilen profilaktik bir monoklonal antikordur. Konjenital kalp hastalığı, prematüre, bronkopulmoner displazi, immün yetmezlik gibi riskli gruplarında palivizumab profilaksisi uygulanmaktadır. Yapılan çalışmada, iki yaş altında KKH tanısı olan ve palivizumab profilaksisi uygulanan hasta ailelerinin, profilaksi şemasına uyum ve farkındalığı değerlendirilmiş, hasta ile ebevenylerin profilaksiye uyumunun artırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2016-Mart 2021 tarihleri arasında doğan ve çocuk kardiyoloji polikliniğinden takipli iki yaş altında palivizumab profilaksisi uygulanan yüz hasta çalışma grubuna dahil edilmiştir. Bu hastaların ebeveynlerine taramızca hazırlanan anket soruları uygulanıp, cevapları kayıt altına alınmıştır. Bu kayıtların istatistiksel analizleri için SAS version 9.4 programı kullanılmıştır.

Bulgular: Yapılan çalışmaya dahil olan 100 hastanın 55'inin cinsiyeti kız, 45'inin cinsiyeti ise erkek olarak kaydedilmiştir. Hastaların anketin uygulanma zamanındaki yaş ortalaması ise 4.2 olarak hesaplanmıştır. Çalışma sonucunda elde edilen bulgular içerisinde; erken doğum ile doğum kilosu düşüklüğü ve yenidoğan yoğun bakım yatışı arasındaki ilişki, kilo alım geriliği ile, beslenirken yorulma, aşırı terleme, yenidoğan yoğun bakım yatışı, oksijen desteği, sık hastalanma, yoğun bakım ihtiyacı ve ek hastalık olması arasındaki bağlantı, beslenirken yorulma ile aşırı terleme, yenidoğan yoğun bakım yatışı, oksijen ihtiyacı, yoğun bakım yatışı ve sık hastalanma arasındaki ilinti, yenidoğan yoğun bakım yatışı ile hastane yatış sıklığı, oksijen desteği, yoğun bakım ihtiyacı, solunum desteği, ek hastalık olması ve ilaç kullanımı arasındaki bağ, yoğun bakım ihtiyacı ile hastane yatışının sık olması, oksijen desteği, solunum desteği, düzenli kullanılan ilaç olması arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Çalışmada ebeveynlerin sigara içiciliği ile ebeveyn eğitim durumu arasındaki ilişki de anlamlı bulunmuştur. Çalışmada anlamlı bulunan diğer

bulgular arasında, palivizumabın hastalanma sıklığını azaltması ile, palivizumabın tam doz uygulanması, palivizumabın iki yıl kış aylarında uygulanması, palivizumabın hastane yatışını azaltması, palivizumabın yararlı olduğuna inanılması ve palivizumabın hastalanma riskini ve hastaneye yatışı azaltması arasındaki ilişki yer almaktadır. Çalışmaya dahil edilen 100 hasta ebeveynlerinin, 85 tanesi palivizumabın hastalanma sıklığını azalttığını, 66 tanesi palivizumabın tam doz uygulandığını, 65 tanesi palivizumabın iki yıl boyunca kış aylarında uygulandığını, 77 tanesi palivizumabın hastane yatışını azalttığını, 75 tanesi palivizumabın yararlı olduğuna inandığını, 75 tanesi de palivizumabın hastalanma riskini ve hastaneye yatışını azalttığını belirtmiştir.

Sonuç: RSV enfeksiyonun, özellikle risk gruplarındaki hastalarda ağır seyrettiği bilinmektedir. Enfeksiyona karşı tam bağışıklık sağlanamasa da palivizumab profilaksisi ile hastalığın seyrinin ve şiddetinin azaldığı bilinmektedir. Ailelerin hastalık hakkında ayrıntılı bilgilendirilmesi, hasta takibinin titizlikle yapılması ile profilaksiye uyumun artacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alt solunum yolu enfeksiyonu, respiratuar sinsityal virüs, konjenital kalp hastalığı, palivizumab, profilaksi, uyum

ABSTRACT

Objective: Lower respiratory tract infections are a cause of high morbidity and mortality in children. Respiratory Syncytial Virus is among the most common causes of lower respiratory tract infections in infants. There is no effective treatment and vaccine for RSV infection; however, the severity of the disease can be reduced by prophylaxis. Palivizumab is a prophylactic monoclonal antibody against RSV. Palivizumab prophylaxis is applied in risky groups such as congenital heart disease, prematurity, bronchopulmonary dysplasia, and immunodeficiency. In this study, the compliance and awareness of the families of patients under the age of two who were diagnosed with congenital heart disease and applied palivizumab prophylaxis to the prophylaxis scheme were evaluated, and it was aimed to increase the compliance of the patients and parents.

Materials and Methods: One hundred patients under the age of two who were born in Antalya Training and Research Hospital between January 2016 and March 2021 and followed up in the pediatric cardiology outpatient clinic were included in the study group. Questionnaires prepared by us were applied to the parents of these patients and their answers were recorded. SAS version 9.4 program was used for statistical analysis of these records.

Results: The gender of 55 of the 100 patients included in the study was recorded as female and the gender of 45 of them as male. The mean age of the patients at the time of application of the questionnaire was calculated as 4.2. Among the findings obtained as a result of the study; The relationship between preterm birth and low birth weight and hospitalization in neonatal intensive care, the link between weight gain retardation, fatigue while feeding, excessive sweating, neonatal intensive care hospitalization, oxygen support, frequent illness, need for intensive care and additional illness, and excessive fatigue sweating during feeding , neonatal intensive care hospitalization, oxygen need, the correlation between intensive care hospitalization and frequent illness, the relationship between neonatal intensive care hospitalization and hospitalization frequency, oxygen support, intensive care need, respiratory support, drug use, intensive care need the relationship between hospitalization and frequent hospitalization, oxygen support, respiratory support, and

regular use of medication was found to be significant. In the study, the relationship between parental smoking and parental education level was also found to be significant. Other findings found to be significant in the study include the relationship between palivizumab reducing the frequency of illness and full-dose administration of palivizumab, administration of palivizumab in the winter months of two years, reduction of hospitalizations of palivizumab, belief that palivizumab is beneficial, and reduction of risk of illness and hospitalization by palivizumab. Parents of 100 patients included in the study, 85 of them believed that palivizumab reduced the frequency of illness, 66 of them applied full dose of palivizumab, 65 of them administered palivizumab during the winter months for two years, 77 of them believed that palivizumab reduced hospitalization, 75 of them believed that palivizumab was beneficial, 75 of them believed that palivizumab was applied in the winter months indicated to reduce the risk. Conclusion: It is known that RSV infection has a severe course, especially in patients in risk groups. Although full immunity against infection cannot be achieved, it is known that the course and severity of the disease are reduced with palivizumab prophylaxis. It is thought that compliance with prophylaxis will increase by informing the families in detail about the disease and following the patient meticulously.

Keywords: Lower respiratory tract infection, respiratory syncytial virus, congenital heart disease, palivizumab, prophylaxis, compliance

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE), çocuklarda sık görülen yüksek mortalite ve morbidite etkenidir. Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV) dünyada süt çocukları ve bebeklerde görülen viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının önde gelen nedenidir. Yaşamın ilk yılları içerisinde viral enfeksiyonlara bağlı ölümün ve hastane yatışlarının en sık nedenidir (1). RSV 1-2 yaş arası çocukların da en önemli ASYE etkenidir. Özellikle 6 aydan küçük süt çocuklarını, prematürelere, doğumsal kalp hastalığı olanları ve immün sistem hastalığı olan çocukları etkilemektedir (2, 3). Yapılan çalışmalarda RSV'ye bağlı ASYE nedeniyle hastanede takip ve tedavi edilen konjenital kalp hastalıklı (KKH) çocukların %33'ünün yoğun bakım ünitelerinde izlendiği, %2.5-3.4'ünün ise RSV'ye bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedildiği bildirilmiştir (4). Ayrıca yaştan ve kişiden bağımsız olarak düşük sosyoekonomik düzey, Nisan-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 (5, 8). Hastalığın oluşturduğu bağışıklığın kalıcı olmaması sebebiyle tekrarlayan enfeksiyonlar görülür. RSV, KKH'nin cerrahi ve medikal tedavisini; pulmoner vasküler rezistansı ve gaz değişimini etkileyerek olumsuz etkiler. Erken yaşta geçirilen RSV enfeksiyonu hayatın ilerleyen dönemlerinde reaktif hava yolu hastalığı gelişimini kolaylaştırabilmektedir (6, 7). RSV'ye karşı özgün bir tedavi yöntemi yoktur. RSV'ye karşı etkili aşı henüz geliştirilememiştir. RSV enfeksiyonundan korumak amacıyla riskli hastalar için birtakım çalışmalar yapılmaktadır. RSV'ye karşı geliştirilen monoklonal antikor olan palivizumab, kullanılan en etkili profilaktik ajandır (6).

Çalışmamızda Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde takipli 2 yaş altında KKH olup palivizumab profilaksisi alan hastaların ebeveynlerinin palivizumab profilaksisine uyumu sorgunlanmış, ailelerin farkındalıklarının artırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

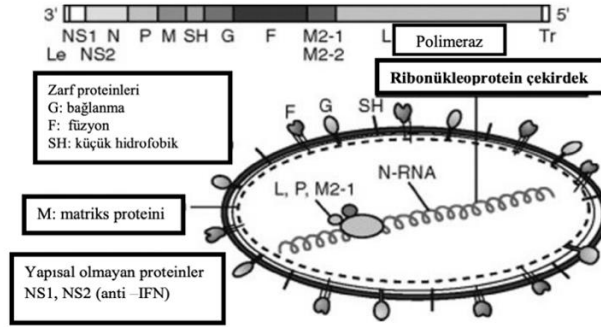
2. RESPIRATUAR SİNSİTYAL VİRÜS (RSV)

2.1. TARİHÇESİ

RSV ilk olarak 1956 yılında burun akıntısı ve nezlesi olan şempanzeden elde edilmiş ve ‘şempanze koriza etkeni (chimpanzee coryza agent (CCA))’ olarak adlandırılmıştır. Sonrasında şempanze bakıcılarında da benzer tablo görülmüş ve virüsün kaynağının insan olabileceği düşünülmüştür (9,10,11). 1957 yılında Chanock ve arkadaşları bronkopnömonili ve laringotrakeobronşitli (krup) iki bebekte CCA’ya benzer virüs izole etmişlerdir. Bu virüsün kaynağının insan solunum yolları olduğu ve virüsle enfekte hücrelerin kültürlerinde sinsityum geliştiği görülmüştür. Bu virüsü RSV olarak adlandırmışlardır (10,11). Günümüzde, solunum yolu enfeksiyonu belirtileri görülen bebeklerde ve ASYE geçiren çocuklarda RSV en önemli patojenlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (10,11,12)

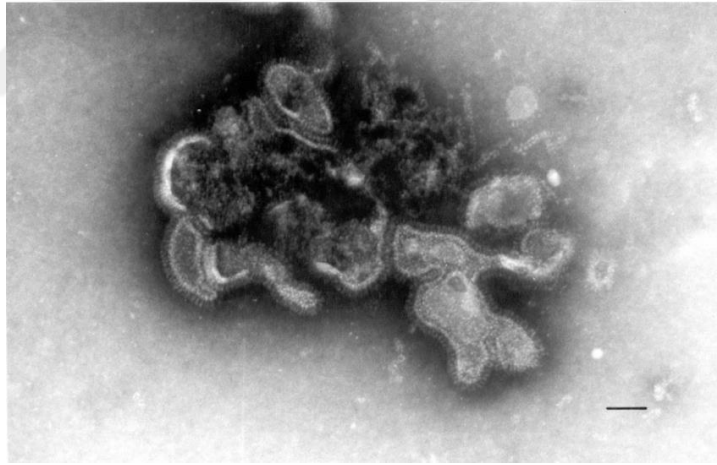
2.2. SINIFLANDIRMA VE VİRÜSÜN MİKROMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Paramiksoviridae ailesinden bir virüs olan RSV; tek zincirli, segmentsiz, negatif iplikli RNA virüsüdür. RSV’nin antijenik ve morfolojik özellikleri Paramiksoviridae ailesinin diğer üyelerinden farklıdır. Bu farklılıklar; gen sayısı, dizilişi, nörominidaz ve hemaglutinin aktivitesinin olmayışıdır. RSV bu sebeple Pnömovirüs cinsine dahil edilmiştir (10,13,14).



Şekil 2.1. RSV'nin şematik görünümü Referans: Respiratory syncytial virus, Textbook of Pediatric Infectious Disease'dan Türkçe'leştirilmiştir. (15)

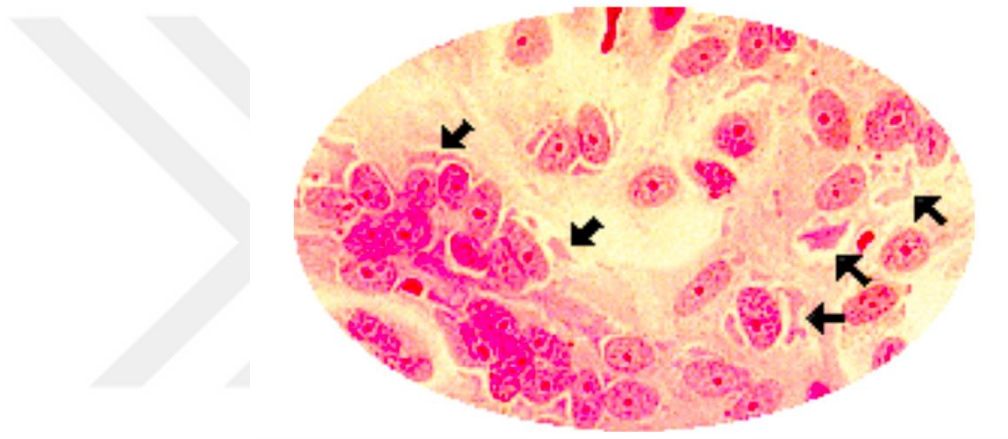
Virüs, lipit yapısındaki zarf ve içindeki nükleokapsitten oluşur (14,16). Zarfı, konak plazma membranında bulunan lipit yapısındaki iki tabaka oluşturur ve virüs tarafından kodlanan transmembran yüzey glikoproteinlerini içerir. Viral glikoproteinler penetrasyonu hücre yüzeylerindeki çıkıntılarla sağlarlar (14,16,17).



Şekil 2.2. Respiratuvar sinsityal virusun elektron mikroskopik görüntüsü (bar:100 nm; McNamara PS ve Smyth RL, The pathogenesis of RSV disease in childhood)'dan alınmıştır. (18)

RSV nükleokapsidi, simetrik heliks yapısındadır. Negatif iplikli RNA virüsünün polimerazı virion içindedir. Polimeraz, zarfın geçirgenliğinin artması ve iyon ve nükleotidlerin eklenmesi ile aktiflenebilir. Polimeraz kompleksini L proteininin RNA polimeraz katalitik enzim subuniti, M2-1 transkripsiyon faktörü ve P fosfoproteini oluşturur. Polimeraz aktivasyonu ile genomik RNA'nın viral mRNA'lara transkripsiyonu başlar. RSV genomu 11 proteini kodlar (F, G, H, L, M, N, P,

M1, M2, SH1, SH2). M2-1 ve M2-2 proteinlerini M2 mRNA kodlar. F, G, SH proteinleri transmembran proteinlerini oluşturur. RSV nin füzyon proteini (F) virüsün penetrasyonunu ve sinsityum oluşturmasını sağlar. Yeterli füzyonun oluşabilmesi için F, G, SH yüzey proteinlerinin üçünün de birlikte olması gerekir. F proteinin viral zarfın konak hücre membranına penetrasyonu ile enfeksiyon başlar, enfekte olmamış hücreler ile füzyon oluşması sinsityumu meydana getirir. NS1 ve NS2, konağın tip 1 interferonlarına karşı antagonistik özellik gösteren yapısal olmayan proteinleridir ve yalnızca enfekte hücrelerde bulunurlar (13,16,19,20,21,22,23).



Şekil 2.3. RSV'un hücre kültüründe karakteristik sinsityum oluşması. Courtesy of Linda Stannard, University of Cape Town, SA'dan alınmıştır (24).

G proteini, glikoprotein yapısında olup virüsün hücreye bağlanmasından sorumludur. RSV nin G proteinine karşı oluşan spesifik antikorlar virüsün konak hücrelerine absorpsiyonunu önler. F ve G yüzey proteinleri virüsün patogenezinde ve enfektivitesinde rol oynar. RSV, A ve B olmak üzere iki antijenik gruba ayrılır. Bu iki grup arasındaki farklılıklar G glikoproteininden kaynaklanır. F ve G glikoproteinlerinin taşıdıkları nötralizan epitoplara karşı oluşan antikorlar RSV'ye karşı immün yanıtı oluştururlar.

SH hidrofobik proteininin fonksiyonu net olarak bilinmemektedir. Penetrasyon, soyunma ya da virion morfogenezinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. N proteini, nükleokapsid proteini oluşturan genomik RNA ya bağlı bir proteindir. P ve L proteinleri transkripsiyonda ve replikasyonda rol oynar. P proteini temel viral fosfoproteindir, N proteininin nükleokapsid oluşturmaya

katkıda bulunurken, L proteininin de nükleokapsid içerisinde stabilitesini sağlar. Nonsegmente RNA virüslerinde tek matriks M proteini bulunur. RSV'nin de dahil olduğu Pneumovirüsler iki matriks proteini içermeleri açısından (M1 ve M2) farklıdır. M1 in nükleokapsid ile zarf arasındaki ilişkiyi sağladığı düşünülmektedir. M2 ise pneumovirüslere özeldir, fonksiyonu net bilinmemektedir (13,15,16,21,23,25,26,27,28,29).

2.3. VİRÜSÜN DİRENÇ ÖZELLİĞİ

RSV sıcaklık ve PH değişikliklerine çok duyarlıdır. Asit PH virüsü olumsuz etkiler. Virüsün viabilitesi için optimal PH 7.5 tur. RSV eter, kloroform ve çeşitli deterjanlarla (%0.1'lik sodyum deoksikolat, sodyum dodesil sülfat ve triton X-100) hızlıca inaktive olur. Virüsün canlılığı ortam nemine kısmen bağlıdır. RSV hastanın solunum yolu salgılarında bulunur, oda sıcaklığında gözeneksiz yüzeylerde 30 saate kadar canlılığını sürdürürken, gözenekli yüzeylerde 1 saatten daha az süre canlı kalır. Virüsün ellerdeki enfektivitesi kişiden kişiye değişir, genellikle 1 saatten kısadır (30,31).

2.4. VİRÜSÜN ÜREMESİ

RSV, çeşitli insan ve hayvan hücrelerinde üreyebilir. RSV'nin replikasyonu ve sinsityum oluşturması için hücre ortamlarında kalsiyum ve glutamin bulunması gerekir. RSV hücre kültürüne adapte olup 10-12 saatte üreyebilmesine rağmen sinsityanın oluşumu yaklaşık 3-5 günü bulabilir. Laboratuvar ortamında RSV bulaşıcı özelliğini saklama ve arındırma işlemleri sırasında kaybeder. Magnezyum sülfat ile stabilize edilerek bu kayıp önlenir (10,11).

2.5. EPİDEMİYOLOJİ

RSV, dünyada küçük çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olan viral patojenlerin başında gelir ve dünyanın her yerinde mevsimsel salgınlara neden olabilir. Kuzey yarımkürede salgınlar ağırlıklı olarak Kasım-Nisan ayları arasında görülürken salgın pikini Ocak, Şubat aylarında yapar. Güney yarımkürede ise Mayıs- Eylül ayları arasında salgınlara neden olurken, pik dönemi Mayıs- Temmuz aylarıdır. Tropikal iklimlerde yağmur mevsimlerinde salgınlar daha sık görülmektedir. Tropikal iklimlerde görülen salgınlar, ılıman iklimlerdekinden

farklı olarak ağır seyretmemekte ancak yılın 8 ayı boyunca devamlılık gösterebilmektedir. Genellikle 2 yaş altındaki çocuklarda RSV, primer enfeksiyon şeklinde görülür. Bebeklerin 2/3'ü 1 yaşına kadar, %95'i 2 yaşına kadar RSV enfeksiyonu geçirir. Erişkin yaşlarda RSV seropozitifliği %100'e yakındır (20,32).

RSV enfeksiyonu esas olarak çocukluk döneminin hastalığıdır ancak erişkin yaşlarda re-enfeksiyon olarak da görülebilir. Enfeksiyonunun şiddeti kişiye göre değişmekle beraber, 6 aydan küçük bebeklerde daha çok bronşiyolit ve pnömöni ile seyreder ve tedavi edilmezse morbiditesi ve mortalitesi yüksektir (39,40). Büyük çocuklarda ve erişkinlerde ise çoğunlukla soğuk algınlığı şeklinde ve daha hafif seyretme eğilimindedir (35,36,37,38,39,40).

Önceden sağlıklı olan ve RSV enfeksiyonu sebebiyle hastaneye yatış gerektiren çocuklarda mortalite oranı %0.5-1 iken, prematürelde ve altta yatan akciğer hastalığı olanlarda bu oran %3-5 tir. Kardiyak hastalığı olan çocuklarda ise mortalite oranı çeşitli çalışmalarda %3-33 arasında bildirilmiştir, pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği kardiyak hastalarda ise mortalite oranı neredeyse iki kat artmaktadır (41,42,43).

Prematürel, edinilmiş ya da konjenital immün yetmezliği olanlar, bronkopulmoner displazili hastalar, konjenital kalp hastalığı olanlar, hematolojik maligniteliler, organ veya kemik iliği transplantasyonu yapılanlar, kistik fibrozisli çocuklar, evde oksijen desteği alanlar ile nörolojik ve metabolik problemleri olan çocukların RSV enfeksiyon riski fazladır (2,32,33). RSV enfeksiyonu için risk oluşturan diğer faktörler şunlardır: Erkek cinsiyet, 6 haftalıktan küçük olma, anne sütü ile yeterli beslenememeye bağlı anneden geçen antikörlerin düşük düzeyde olması, toplu yaşam alanlarında yaşama, düşük sosyoekonomik düzey, sigaraya maruziyet, beslenme yetersizliği, kalabalık yaşam koşulları ve bakıcı tarafından büyütülme (32,34).

RSV'nin bilinen tek rezervuarı insandır, kontamine sekresyonlar ile direkt yayılır ve damlacık yoluyla bulaşır. Kararsız virüs olmasına rağmen, ellerde 30 dakika bazı yüzeylerde ise birkaç saat yaşayabilir (37,44). Viral yayılım süresi enfeksiyon semptomları görüldükten sonraki 3-8 gündür. Küçük bebekler ve immün sistemi baskılanmış kişilerde yayılım süresi 3-4 haftaya kadar uzayabilir. Kuluçka süresi 2-8 gündür ancak sıklıkla 4-6 gün sürer (23,45,46). Enfeksiyonunun yayılımını

önlemede el hijyeni, temas ve damlacık izolasyonunun sağlanması, maske, önlük, gözlük ve eldiven kullanılması önerilmektedir (47,48,49,50,51).

2.6. PATOFİZYOLOJİ

Hastalık virüsün nazofarenkse yerleşip replike olması ile başlar, tüm solunum yolu epiteli boyunca yayılır. Virüs bunu hücreler arası intrasitoplazmik köprüler oluşturarak ve makrofajlar aracılığıyla alt solunum yollarına göç ederek sağlar. Alt solunum yoluna yayılan virüs bronşiyolit ve pnömöniye neden olur. Yaklaşık 8 gün boyunca bronşiyal hücreler içinde çoğalmaya devam eder. RSV enfeksiyonu sırasında nekroz, bronşiyal epitelin proliferasyonu, silyalı epitel hücrelerinin harabiyeti vardır. Lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan peribronşiyoller infiltrat ile mukozal epitel hücrelerinin arasında lenfosit migrasyonu olur, submukozal doku ödemlenir, mukus sekresyonu artar. Bu durum bronşiyollerin tıkanmasına, distal hava yollarının kollapsına ya da amfizemine neden olur. Pnömöni vakalarında da alveoller arası duvar mononükleer hücre infiltrasyonuna bağlı olarak kalınlaşır ve alveoller sıvı ile dolar. Patolojik değişiklikler hem konağın immün yanıtına hem de virüsün sitopatik etkisine bağlıdır. RSV enfeksiyonunun sonlandırılmasında ana görevi sağlam hücresel bağışıklık üstlenir. Hastalığın şiddeti, konağın RSV'yi solunum yolunda replikasyonunu önlemesine ve elimine etme kapasitesine bağlıdır. RSV enfeksiyonuna karşı oluşan hücresel ve humoral immün yanıtlar, enfeksiyonun iyileşmesinde önemlidir, ayrıca patogeneizde ve geç sekellerde de rol oynayabilir. Virüsün atılımı ile hastalığın yayılımı arasında korelasyon vardır (45). Ölümle sonuçlanan olgularda virüsün solunum yolunda sınırlı kalmadığı böbrek, karaciğer, miyokard gibi hücreleri de tutabildiği saptanmıştır (35,37,44,45).

Solunum fizyolojisinde havayolu direnci ve akciğer kompliyansı solunum işine katkı sağlar. Hava yolu direnci ve akciğer kompliyansı hastanın nefes alması için sarf ettiği efora katkıda bulunur. Bebeklerin hava yolları küçük çaplarından dolayı erişkine göre daha fazla dirence sahiptir. Artan periferik direnç ventilasyon dağılımını etkiler ve bebekleri hipoksemiye yatkın hale getirir (53). Ayrıca küçük çocuklar düşük fonksiyonel kapasite nedeni ile ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğuna eğilimlidir ve solunum yetmezliği açısından erişkine göre daha yüksek risk altındadır (7,54).

Prematüre bebeklerin RSV enfeksiyonu riski term bebeklere göre daha fazladır. Bu durum; prematüre bebeklerin akciğer hacimlerinin küçük olması, akciğer yüzey alanlarının az olması, daha küçük havayollarına sahip olmaları ve daha fazla havayolu direnci göstermeleri gibi anatomik nedenlerden kaynaklanır. Ayrıca maternal antikorların plasentadan eksik geçişi ve düşük antikor titreleri nedeniyle hücrel bağışıklıklarının yeterli olmaması da riskin artmasına katkı sağlar (52).

RSV enfeksiyon riski konjenital kalp hastalarında da yüksektir, fizyopatolojileri şu şekilde açıklanmaktadır: Soldan sağa şanlı lezyonlar; ventriküler septal defekt, patent duktus arteriyozus, atriyoventriküler septal defekt, çift çıkışlı sağ ventrikül gibi asiyonotik kalp hastalıklarını kapsar. Sistemik ve pulmoner dolaşım arasındaki şantın miktarı iki sistemin direnç farkına bağlıdır. Pulmoner arteriyel direnç sistemik dirençten daha azdır bunun sonucunda şant soldan sağa doğru olmaktadır. Pulmoner arteriyel direnç, akciğer yüzey geriliminin düşmesi ile postnatal 2-3. haftadan sonra azalma eğilimindedir. Sonuç olarak, soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde yaşamın ilk aylarında azalan pulmoner arteriyel direnç ile soldan sağa şant miktarı artar. Şantın artması, pulmoner kan akımının artması anlamına gelir ki başlangıçta kliniğe solunum hızının artması olarak yansiyacaktır. Hastalarda izlemde ayrıca pulmoner kan akımı, kapiller kan basıncı ve sol atriyal basınç önemli ölçüde artar. Fonksiyonel rezidüel kapasitede daha fazla düşüşe neden olan pulmoner ödem ve ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu ile asiyonotik kalp hastalıklı bebeklerde hipoksi gelişebilir. Ayrıca alveolar ödem, akciğer hacminin ve pulmoner kompliyansın azalmasına neden olur. Bu faktörlerle beraber RSV enfeksiyonu asiyonotik konjenital kalp hastalıklı bebeklerde solunum iş yükünün artmasına sebep olur (4,7).

İntrakardiyak sağdan sola şant ile seyreden başlıca siyanotik kalp hastalıkları arasında Fallot tetralojisi, septal defekt ve pulmoner stenozun eşlik ettiği büyük arterlerin transpozisyonu ile Fallot tetralojisi tipi çift çıkışlı sağ ventrikül sayılabilir. İntrakardiyak sağdan sola şantın neden olduğu siyanotik kalp hastalıklarında temel fizyoloji, sağ ve sol ventrikül arasındaki şant ve pulmoner çıkıştaki tıkanıklıklardır. Pulmoner stenozun derecesi zamanla arttığı için bu hastalar, azalmış pulmoner akım nedeniyle artan hipoksemiye ve siyanotik spellere yatkındır. Perfüzyona kıyasla ventilasyonun arttığı bu durumda, ölü boşluk ventilasyonu daha çok hipoksemiye

neden olabilir. Siyanotik hastalar hipoksemi için risk altındadır ve RSV enfeksiyonu da siyanoz ve hipersiyanozu hızlandırabilir (7,55).

Kompleks konjenital kalp hastalığı olan birçok bebek, nispeten artmış pulmoner kan akımıyla karışık bir siyanoz fizyolojisine sahiptir. Hipoplastik sol kalp sendromu, pulmoner atrezi bu tür hastalıklardandır. Trunkus arteriyozus veya total pulmoner venöz dönüş anomalisi olan çoğu bebek yenidoğan döneminde cerrahi geçirmiştir. Karma fizyolojiye sahip hastalarda, RSV enfeksiyonu ile ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu artar. Ventrikül fonksiyonun bozulması, daha yüksek pulmoner venöz basınçlara katkı sağlar bu da kapiller sızıntılara ve pulmoner ödeme neden olur. Ek olarak oksijen saturasyonu $>85\%$ olan hastalarda; pulmoner kan akışı nispeten daha yüksektir ve bu da solunum komplikasyonları riskine katkıda bulunabilir. Bu karma fizyolojinin net sonucu; araya giren RSV gibi solunum yolu enfeksiyonu ile herhangi bir stres karşısında zayıf tolerans olmasıdır (7).

Özet olarak; konjenital kalp hastalarında bozulmuş kardiyorespiratuvar durum, değişmiş pulmoner mekanik, potansiyel siyanoz ve/veya pulmoner hipertansiyon ve ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu dahil birçok risk faktörü enfeksiyonun ağır seyretmesinde rol oynar. Konjenital kalp hastaları araya giren solunum yolu enfeksiyonunu kompanse edemezler ve RSV, alt solunum yolu enfeksiyonu riskinde artışa neden olur (7).

2.7. BAĞIŞIKLIK

RSV enfeksiyonuna karşı kazanılan doğal bağışıklık tam değildir, bu nedenle enfeksiyon tekrarı sıktır. Fakat ilk geçirilen enfeksiyondan sonra tekrarlayan enfeksiyonlarda şiddetli ASYE bulguları nadirdir. Anneden geçen antikorlar, bebeklerde tam koruma sağlamaz; fakat yüksek miktarda antikor titresi enfeksiyonun şiddetininin azalmasında etkilidir (56). Erişkinlerde tam bağışıklık yoktur ancak klinik genellikle soğuk algınlığı şeklindedir. Büyük çocuklar ve yetişkinler RSV'ye karşı nötralizan antikorlara sahiptir, bu yaşlarda geçirilen enfeksiyonlar re-enfeksiyon şeklindedir (57,58). Primer enfeksiyonlar sırasında oluşan nötralizan antikorların titresi ile re-enfeksiyona karşı hassasiyet arasında ilişki yoktur. Nötralizan antikorlar kısa süreli olmaları nedeniyle re-enfeksiyona karşı koruyucu değillerdir (59,60).

Alt solunum yollarının RSV enfeksiyondan korunmasında serum antikorlarının yüksek seviyeleri rol alırken; üst solunum sisteminin korunmasında lokal immünite daha ön plandadır. Çünkü virüs mukozal yüzeylerde hücreden hücreye yayılmaktadır (59,61,62). Enfeksiyona karşı hücrel immünite, hem hastalığın patogenezinin hem de başlamış olan enfeksiyonun ilerlememesinden ve iyileşmesinden sorumludur. Humoral immünite ise hem re-enfeksiyonun önlenmesinde hem de mevcut enfeksiyonun şiddetinin azaltılmasından sorumludur (63,64,65).

2.8. TANI

2.8.1.Klinik Tanı

Viral enfeksiyonlar klinik olarak benzer etki gösterirler bu nedenle kesin tanının sadece fizik muayene ile konulması güçtür. Enfeksiyonun RSV sezonunda geçirilmesi, hastanın yaşı ve hastalığın daha çok bronşiyolit kliniği seyretmesi ile ön planda RSV düşünülebilir. Altı ayın altındaki bebeklerde bronşiyolite en sık sebep olan virüsün RSV olması nedeniyle bronşiyolit ve pnömöni kliniğiyle başvuran hastalarda RSV enfeksiyonundan şüphelenilmelidir. RSV ayırıcı tanısında parainfluenza tip 3, adenovirüs ve Chlamydia trachomatis enfeksiyonları düşünülmelidir. Immün yetmezliği olan çocuklarda ayırıcı tanıda Pneumocystis carinii enfeksiyonu unutulmamalıdır. Ek olarak bakteriyel pnömöniler ve yabancı cisim aspirasyonu da ayırıcı tanıda yer almalıdır (66).

2.8.2. Laboratuvar Tanısı

RSV ye bağlı ASYE olan hastalarda tanı; klinik ve epidemiyolojik bulgular ile konur. Kesin tanı; hasta kişinin solunum yollarından alınan örneklerden, hücre kültürü ve shell vial testleri ile virüsün izolasyonu veya Direkt Floresan Test (DFT) ve Enzym-linked Immunosorbent Assay (ELISA) gibi hızlı tanı testleri kullanılarak virüsün antijen yapısının gösterilmesi ile konulur. Ayrıca RSV genomunun saptandığı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile de virüsün direkt tanısı mümkündür. RSV antijenlerine karşı oluşan antikor yanıt, nötralizasyon testi (Nt), ELISA, Indirekt Floresan Test (IFT) gibi serolojik testlerle gösterilir (67,68).

RSV sadece solunum yolu kaynaklı doku ve salgılarda bulunur, bu yüzden enfeksiyonun etiyolojik tanısı için burun, boğaz ve nazofarengeal sürüntü örnekleri ya da yüksek oranda virüs içeren burun yıkama suyu kullanılmalıdır. Burun yıkama suyunda Immunglobulin A (IgA) aranmalıdır. Serolojik tanı için hastalığın başında ve 2 hafta sonrasında toplam iki kez kan örneği alınmalıdır (67,68).

2.9. KLİNİK

Süt çocuğunun RSV ile ilk karşılaşması genellikle semptomatiktir ancak semptomlar hafif burun akıntısından ağır solunum sıkıntısı ile seyreden bronşiyolit ve pnömöni tablosuna kadar farklılık gösterebilir. Altı aylıktan küçük bebeklerde ilk RSV enfeksiyonunda %45 oranında bronşiyolit ve pnömöni görüldüğü; 2-5 yaş arasında ise %5 pnömöni ve bronşiyolit geliştiği bildirilmiştir (69).

RSV'nin neden olduğu bronşiyolit ve pnömöni kliniğini ayırmak zordur, birçok olguda birliktelik gösterirler. Wheezing, ral, ronküs ve akciğer grafisinde infiltrasyon her ikisinde de bulunabilir. RSV enfeksiyonlu bebekler influenza tanılı bebeklerle kıyaslandığında daha çok ASYE bulguları ile başvurmakta ancak ateş influenza enfeksiyonunda görüldüğü kadar sık değildir. RSV'ye bağlı ASYE geçiren çocukların akciğer grafilerinde çeşitli bulgular olabilir. En tipik akciğer grafisi bulgusu interstisiyel infiltrasyon ve havalanma artışıdır. Sıklıkla akciğerin sağ üst veya orta lobunda yamalı atelektazik alanlar bulunur. Plevral efüzyon çok nadirdir. Havalanma artışı ile birlikte sağ üst veya orta lobda atelektazi olması RSV enfeksiyonunu düşündürmesine rağmen diğer virüsler ya da bakteriyel enfeksiyonlardan radyolojik ayırımı yaptırmada yetersizdir (15,70).

Prematürelde, iki aylıktan küçük bebeklerde, özellikle pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği konjenital kalp hastalıkları, kistik fibrozis, bronkopulmoner displazi (BPD) gibi kronik kardiyopulmoner hastalığı olanlarda, immün yetmezliği olanlarda, solid organ ya da kemik iliği transplant alıcılarında RSV ile şiddetli hastalık gelişebilir. Risk grubunu oluşturan bu hastalarda RSV enfeksiyonunun morbidite ve mortalitesi de yüksektir (16,45).

RSV bronşiyolit ve bronkopnömöni etkeni olmasının yanında konjunktivit, farenjit, laringotrakeit (krup), akut otitis media etkeni olarak da saptanabilir. Akut otitis media enfeksiyonunda rol oynayan iki mekanizmdan birisi virüsün direkt orta

kulak enfeksiyonu yapması, ikincisi ise östakian tüp disfonksiyonu ile enfeksiyonun kolaylaşmasıdır (45,70).

Büyük çocuklar ve yetişkinlerde görülen enfeksiyonlar genellikle tekrarlayan karakterde olup bazen üst solunum yolu enfeksiyonu bazen de trakeobronşit şeklindedir. Erişkinlerin küçük bir bölümünde ise enfeksiyon asemptomatik seyrederek (15,16).

RSV nadiren santral sinir sistemi hastalıkları ile ilişkili olabilir; menenjit, miyelit, ataksi gibi hastalıklarda etken olarak gösterilmiştir. Miyokardit ve tam kalp bloğu gelişimi ile de nadiren ilişkili bulunmuştur. Yine yüzde veya gözdede peteşi ve ekzantemlere sebep olduğu nadir de olsa bildirilmiştir (14,15,45).

2.10. TEDAVİ

2.10.1. Destek Tedavisi

RSV nedeniyle oluşan ASYE'lerin bir çoğunun tedavisinde destek tedavi tek başına yeterlidir. Hipoksik olan bebeklere nemli oksijen verilmesi gerekir. Beslenme güclüğü ve takipnenin eşlik etmesi sebebiyle intravenöz (IV) hidrasyon önerilir. Daha rahat nefes alıp vermesi için bebeğin başı 10-30 derece destekli yatırılmalıdır. Buhar tedavisi onaylanmamış hatta refleks bronkospazmı tetikleyebildiği bildirilmiştir (71,72).

2.10.2. Bronkodilatatör Tedavi

RSV bronşiyoliti küçük hava yollarında artan dirence bağlı hava hapsi ve wheezing nedeniyle astıma benzerlik gösterir. Bu nedenle astımda kullanılan pek çok ilaç RSV tedavisinde denenmiştir. Nebulize β adrenerjik reseptör agonistleri ve nebulize antikolinerjik ajanlar kullanılan bronkodilatatör tedavilerdendir.. RSV enfeksiyonunda bronkodilatatör kullanımı ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir ancak yapılan metaanalizlerde β agonist ajanların uygulanması ile wheezing, solunum sıkıntısı, ronküs ve ekspiryum uzunluğunda azalma olması ve oksijen saturasyonunda yükselme görülmesi gibi klinik yanıtın olması durumunda tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (73,74).

2.10.3. Steroid Tedavisi

Teorik olarak bronşiyolitte steroid kullanımının enflamasyonu baskılamada yararlı olduğu düşünülmüş ancak yapılan çalışmalarda etkinliği net gösterilememiştir (75).

2.10.4. Ribavirin Tedavisi

Ribavirin, yapı olarak guanozine benzeyen sentetik nükleozid analogudur. Geniş spektrumlu antiviral ajandır. RSV'ye karşı spesifik değildir. RSV enfeksiyonunun birçok bebekte kendini sınırlaması ve Ribavirin tedavisinin maliyetinin yüksek olması sebebiyle sadece seçilmiş vakalarda kullanılması onaylanmıştır. Ribavirin kullanılan hastalarda herhangi bir yan etki gözlenmemiş; ancak kemirgenlerde teratojen olduğu gösterilmiştir. Memelilerde teratojen olduğu gösterilememiş olsa da Amerikan Pediatri Akademisi Enfeksiyon Komitesi; Ribavirin'in sadece iyi havalandırılmış, bir saatte en az altı kez havanın değiştirildiği odalarda kullanılmasını ve gebe sağlık personelinin uzak tutulmasını önermiştir (72,74).

2.10.5. RSV IVIG Tedavisi

Intravenöz immunglobulin G'nin (IVIG) RSV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmasının enfeksiyonun şiddeti ya da hastanede kalış süresi üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir. RSV enfeksiyonunun profilaksisinde IVIG kullanıldığını gösteren çalışmalar vardır; immunglobulin G (IgG)'nin enfeksiyon semptomları ortaya çıkmadan önce solunum yolu epitel hücrelerine penetre olduğu ve RSV enfeksiyonundan koruduğu düşünülmektedir (11,60,65).

2.10.6. Sürfaktan Tedavisi

RSV enfeksiyonu ile gelişen ASYE'de alveollerde sürfaktan miktarının ve fonksiyonlarının azaldığını bildiren çalışmaların olması; RSV enfeksiyonunun tedavisinde sürfaktan tedavisinin de kullanılabileceğini düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarda sürfaktan verilen RSV enfeksiyonlu hastalarda hem oksijenizasyonun 1-3 saat içinde arttığı hem de mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış süresinin azaldığı bildirilmiştir (72,74).

2.10.6. Interferon Alfa (IFN- α) Tedavisi

Rekombinant IFN- α tedavisi ile yapılan in vitro çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir; ancak RSV ile enfekte çocuklarda yan etki ve yararlılığı ile ilgili çalışmalar yeterli değildir (75).

2.10.6. A Vitamini Tedavisi

A vitamini ve retinol bağlayıcı proteinler, RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda düşük düzeyde bulunmuş; fakat A vitamini tedavisinin herhangi bir yararı gösterilememiştir (15).

2.11. KORUNMA VE İMMÜNOPROFİLAKSİ

RSV'ye bağlı ASYE'lerin ana tedavisi destek tedavisidir. Asıl önemli olan tedaviden ziyade hastalıktan korunmaktır. İyi el hijyeni, ellerin antiseptik solüsyonlarla yıkanması, kontamine çevresel yüzeylerin ve oyuncakların temizlenmesi korunmada büyük önem taşır. Ayrıca kalabalık ve sigara içilen ortamlardan uzak durma da koruyucu önlemler arasındadır (65,72,73). Korunma için etkili bir aşı yoktur. Aşı çalışmaları halen hayvan modelleri üzerinde devam etmektedir (15).

Anne sütünde bulunan özgül anti-RSV IgA, pasif bağışıklıkta rol oynar. Yenidoğan döneminde bu antikörlerin RSV enfeksiyonuna karşı tam bağışıklık sağlamadığı; fakat hastalığın kliniğinde hafifletici rol oynadığı bilinmektedir (76).

Özellikle prematüre bebekler, kronik akciğer ve kalp hastalığı olan risk grubundaki çocuklar için yeni immunoterapötik ajanlar gündeme gelmiştir. Bunlardan biri, saflaştırılmış insan kaynaklı IgG RespiGAM'dır. RSV'ye karşı koruyucu antikör içerir ve intravenöz yolla uygulanır. Hastalığın şiddetini azalttığına dair çalışmalar vardır, bu nedenle risk grubundaki hastalara uygulanması önerilmektedir. RespiGAM'ın, uygulama yönteminin güç olması ve uzun sürmesi, uygulama sonrasında canlı aşılamaı geciktirmesi, RSV'nin sık görüldüğü mevsim öncesinden başlanarak mevsim boyunca ayda 1 kez yapılması ve kan kaynaklı patojenleri bulaştırma riski dezavantajlarındandır. Bu uygulamanın yerini; 1998 yılında FDA tarafından onay alan RSV monoklonal antikörün intramüsküler formu Palivizumab (Synagis) almıştır. Palivizumab, RSV'nin füzyon proteininin A epitopuna karşı geliştirilmiş insan kaynaklı monoklonal antikördür. Füzyon

glikoproteinine bağlanarak virüsün diğer epitel hücrelerini enfekte etmesini önler. Palivizumabın uygulanışı RespiGAM dan daha kolay ve yan etki profili daha azdır. Palivizumab tedavisi yüksek maliyetli olmasından dolayı sadece yüksek risk grubundaki hastalara önerilmektedir (73,76).

Palivizumab profilaksisinin, RSV enfeksiyonu kaynaklı ASYE'lerde %55 oranında azalmaya neden olduğu; konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde hastaneye yatışları belirgin olarak azalttığı ancak ölüm oranı, yoğun bakımda kalış süresi ve mekanik ventilatöre bağlı olduğu gün sayısında istatistiksel anlamlı bir fark yaratmadığı yapılan farklı çalışmalarda bildirilmiştir (74).

Palivizumab profilaksisi önerilen yüksek riskli gruplar arasında; preterm ve hemodinamik anlamlı kalp hastalığı olan bebekler sayılır. Hemodinamik anlamlı kalp hastalığı olanlar ise; a) RSV sezonu başlangıcında 2 yaşından küçük olup ve opere olmamışlar; asiyonotik kalp hastalığı olup kalp yetmezliği tedavisi alanlar, siyanotik kalp hastalığı olup oda havasında oksijen saturasyonu <%85 olanlar, pulmoner hipertansiyonlular, semptomatik havayolu obstrüksiyon bulguları olan olgular, b) RSV sezon başlangıcında 1 yaş altında olup tedavi gerektiren kardiyomiyopatisi olanlar, c) RSV sezon başlangıcında 1 yaş altında olup opere edildiği halde rezidüel hemodinamik bozukluk nedeniyle konjenital kalp yetersizliği tedavisi alanlar ile postoperatif 6 aylık dönemde 1-2 yaş arasında olanlar, d) kalp nakli için sıra bekleyen ya da nakil sonrası yaşamın ilk 1 yılında olanlardır.

Palivizumab profilaksisi endikasyonu varken açık kalp ameliyatı olan olgularda postoperatif ek bir doz palivizumab uygulanması önerilir.

Sekundum atriyal septal defekt (ASD), küçük ventriküler septal defekt (VSD), patent ductus arteriozis (PDA), pulmoner stenoz, hafif aort stenozu gibi hemodinamik stabil olan konjenital kalp hastalarında RSV profilaksisi önerilmemektedir. Ayrıca cerrahi olarak düzeltilmiş olgularda konjestif kalp yetmezliği tedavisine gerek duyulmuyorsa ve medikal tedaviye gerek duyulmayan kardiyomiyopatilerde de profilaksi önerilmemektedir (77).

Profilaksi gereken bebekler, sezon içinde palivizumab için sınırlandırılan kronolojik yaş kriterini (endikasyona göre 1 veya 2 yaş) geçse bile sezon boyunca olan aşılması tamamlanmalıdır. (77).

Tablo 2.1: Türk Neonatoloji Derneği Palivizumab ile RSV Profilaksi Özet Tablosu (77)

Durum	RSV Sezonu Başlangıcındaki Kronolojik Yaş		
	≤3ay	<12 ay	12-24 ay
Prematüre <29 hafta		Proflaksi uygula	Hayır
Doğum ağırlığı <1000 g		Proflaksi uygula	Hayır
Prematüre 29-32 hafta*	Proflaksi uygula	Hayır	Hayır
BPD**		Proflaksi uygula	Hayır
BPD son 6 ayda tedavi***		Proflaksi uygula	Proflaksi uygula

Palivizumab Uygulama Zamanı ve Dozu

Palivizumab profilaksisine en erken Ekim ayında başlanır ve RSV sezonu boyunca 1 ay aralarla maksimum 5 doz olarak uygulanmalıdır. İlk doza Ekim ayında başlanırsa son doz Şubat ayında yapılır ve Mart sonuna kadar koruyucudur. İlk doza Kasım ayında başladığında ise son doz Mart ayında yapılır ve Nisan sonuna kadar koruyuculuğu devam eder. Bu tercih ülkemizdeki bölgesel farklılıklara bağlı olarak hekimin inisiyatifine bırakılmıştır.

Serviste yatan ve palivizumab ile RSV profilaksisi endikasyonu olan bebeklere palivizumabın ilk dozu tercihen taburcu olmadan önceki son 24 saat içinde yapılmalı; yapılamadı ise taburculuktan hemen sonra yapılmalıdır.

Her doz 15 mg/kg intramuskuler olarak uygulanır. Palivizumab kullanımında gereksiz ilaç kullanımını önlemek amacıyla, RSV profilaksisi verilecek bebeklerin aynı gün çağrılması önerilir. Önerilen doz şemasına, sıklığı ve sayısına uyulmasının Palivizumab etkinliğini arttıracığı unutulmamalı ve aileler bu konuyla ilgili bilgilendirilmelidir. Palivizumab ile RSV profilaksisi almakta iken RSV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastane yatışı gereken bebeklerde; aynı sezonda birden fazla RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış olasılığı çok düşük (<% 0.5) olduğundan profilaksinin kesilmesi önerilir (77).

2.12. RSV ENFEKSİYONUNUN OLASI KOMPLİKASYONLARI

Küçük çocuklarda ASYE uzun ve ağır seyretmesine rağmen sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişme riski düşüktür. RSV'ye bağlı ASYE nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklar arasında mortalite %0.5-1.5 arasında değişmektedir; ancak altta yatan solunumsal, nörolojik ya da kardiyojenik problemi olan hastalar ile immün yetmezliği bulunan hastalarda bu oranın %37'lere kadar çıktığı bildirilmiştir (45).

RSV enfeksiyonunun bir belirtisi de solunum durmasıdır. Apne, özellikle prematüre bebeklerde daha sık görülmektedir. RSV' ye bağlı ASYE geçiren küçük çocuklar aspirasyon yönünden de artmış risk altındadır. RSV enfeksiyonunun sitokinlerin salınımını arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bebekliğin erken döneminde geçirilen RSV ile ASYE'nin en sık karşılaşılan komplikasyonu; pulmoner fonksiyonlarda uzun süren değişiklikler ve hayatın ileri evrelerinde kronik akciğer hastalıkları için yatkınlık oluşturmaktadır. RSV'nin uzun dönem komplikasyonları arasında bronşiyolit sonrasında gelişen tekrarlayan hışıltı atakları sık olarak görülür. Reaktif hava yolu hastalığı, hastaların yaklaşık yarısında karşılaşılan bir tablodur. Reaktif hava yolu hastalığı ile RSV enfeksiyonu arasındaki bağın inflamatuvar sitokinlerle ilgili olduğu bildirilmiştir (37,38).

2.13. PROGNOZ

RSV tüm dünyada yaygın bir enfeksiyon olup tüm yaş gruplarında hastalık oluşturabilme özelliğine sahiptir. Büyük çocuk ve erişkinlerde hafif seyirli ve genellikle komplikasyonsuz iyileşir. Bebeklerde hastane yatışı gerektirecek kadar ağır ASYE' ye neden olabilir. Yaşla birlikte cinsiyet ve sosyoekonomik faktörler de RSV'ye bağlı hastalığın ortaya çıkışında etkilidir.

Hastalık nadiren asemptomatik seyreder. Büyük çocuk ve erişkinlerde genellikle soğuk algınlığı şeklinde görülür. Küçük çocuklarda ise genellikle hem üst hem de alt solunum yolları tutulur. ASYE görülen komplikasyonsuz vakalarda genellikle 3-4 güne hastalık kendini sınırlar, fakat virüsün varlığı 2-3 haftaya kadar uzayabildiği gibi akciğer fonksiyon testlerindeki anormallik bir ay hatta bazen bir yıla kadar uzayabilir.

Prematürite, kardiyopulmoner hastalık, immün yetmezlik gibi risk faktörlerinin olması durumunda hastane ve yoğun bakım yatışı gerektiren ağır RSV

enfeksiyonu görülebilir. Hatta olguların bir kısmı ölümlle sonuçlanabilir. Normalde RSV'ye bağlı ASYE gelişen çocuklarda mortalite %1 altındayken, risk grubunu oluşturan vakalarda bu oran %3-5 üzerine çıkmaktadır. Bu nedenle RSV enfeksiyonunda ölüm daha çok altta yatan hastalıkla ilişkilidir (29,35,38).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Ocak 2016 - Mart 2021 ayları arasında doğup çocuk kardiyoloji polikliniğinde KKH ile takipli olan 2 yaş altı hastalarda uygulanan RSV profilaksisi ile hastaların ailelerinin profilaksiye uyumu tarafımızca hazırlanan anket soruları ile değerlendirildi.

3.2. ÇALIŞMA YÖNTEMLERİ

Anket sorularında hastanın yaşı, cinsiyeti, anne baba yaşı, ailenin eğitim durumu, ailenin gelir durumu, ailenin kaçınıcı çocuğu olduğu gibi sosyodemografik bilgiler ile birlikte, erken doğum öyküsünün olup olmadığı, doğum kilosu, takibinde kilo alımının geri olup olmadığı, beslenirken yorulmanın eşlik edip etmediği, aşırı terlemenin olup olmadığı, yenidoğan döneminde yoğun bakıma yatıp yatmadığı, hastane yatışının sık olup olmadığı, oksijen ihtiyacının gerekip gerekmediği, ileriki dönemde yoğun bakım ihtiyacının olup olmadığı, yoğun bakıma yatışında mekanik ventilatör ihtiyacının olup olmadığı, kalp hastalığı dışında ek kronik hastalığının olup olmadığı, düzenli kullandığı kalp ilacı olup olmadığı, sık hastalanma öyküsünün olup olmadığı, evde sigara içilip içilmediği gibi klinik sorular sorulmuştur. Ayrıca palivizumab tedavisinin önerilip önerilmediği, tam doz uygulanıp uygulanmadığı gibi sorular ile palivizumabın her yıl uygulanması, kış aylarında ayda bir kez uygulanması, yararlı olduğuna inanılması, hastalanma ve hastaneye yatış sıklığında azalma gibi önermeler anket sorularına eklenerek ailelerin palivizumab hakkındaki bilgileri ve farkındalıkları ölçülmeye çalışılmıştır.

Çalışmamıza 2016 Ocak- 2021 Mart ayları arasında doğup hastanemiz kardiyoloji kliniğinde takipli olup palivizumab uygulanan hastalar alınmıştır. KKH olmadan prematüre doğum veya kronik akciğer hastalığı olması sebebiyle palivizumab uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütüldü ve öncesinde SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındı (Karar sayı: 8/10; 14.04.2022).

3.3. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI

Hastaların ebeveynlerine telefonla ulaşıp onamları alınarak anket soruları sorulmuş ve cevapları kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların bazı bilgilerine dosya arşivlerinden ve ekokardiyografi raporlarından ulaşılmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

3.4.1. Verilerin Değerlendirilmesi ve Analizi

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SAS version 9.4 programı kullanılmıştır. Araştırmanın ölçümle belirlenen nicel değişkenleri için tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma, sayımla belirlenen nitel değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde şeklinde gösterilmiştir. Kullanılan verilerin öncelikle normal dağılıma uygunluk testleri Shapiro-Wilk testi ve çarpıklık katsayılarının incelenmesi ile yapılmıştır. Yapılan testler sonucu ve çarpıklık katsayılarının tüm değişkenler için +2 ve -2 arasında olmadığından, verilerin normal dağılım göstermediği anlaşılmıştır ve istatistiksel analizde parametrik olmayan testler kullanılmıştır. İki kategorili değişkenler arasındaki ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi, uygulanmıştır. Nitel tipteki değişkenler arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için Ki-Kare analizi yapılmıştır. Çalışmanın tamamında anlamlılık düzeyi olarak 0.05 değeri kabul edilmiştir (98).

4. BULGULAR

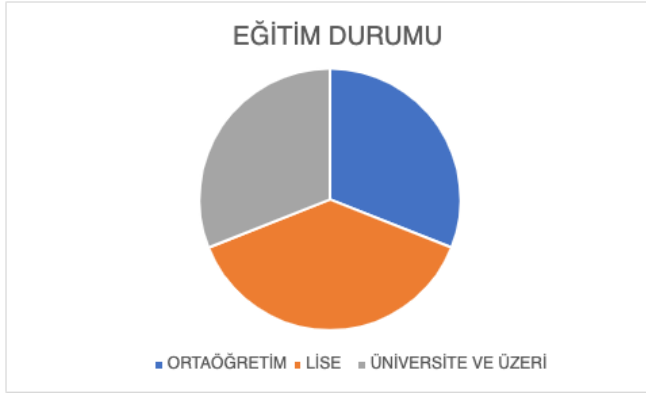
2016 Ocak- 2021 Mart tarihleri arasında hastanemiz kardiyoloji polikliniğinden KKH ile takipli RSV profilaksisi uygulanan 140 hasta ile çalışma hedeflenmiş ancak 40 hastaya ulaşılamamış ve çalışmamıza 100 hasta ile devam edilmiştir. Bu 100 hastanın ebeveynlerine 20 maddelik anket soruları telefon aracılığıyla sorulmuş ve ailelerin verdiği cevaplar kayıt altına alınmıştır. Çalışmamızın amacı ailelerin RSV profilaksisine uyumu ve farkındalıklarını değerlendirmektir.

Anketimizde ilk etapta hastaların ve ailelerin sosyodemografik özellikleri sorgulandı ve hastaların 55 tanesinin kız, 45 tanesinin erkek cinsiyette olduğu kaydedildi (tablo 4.1). Anketin uygulanma zamanında hasta yaş ortalaması 4.2, anne yaş ortalaması 33.8 baba yaş ortalaması 38 olarak saptandı. %31 ebeveynin ortaöğretim, %38'inin lise ve %31'inin lisans ve lisans üstü olduğu kaydedildi. (tablo 4.2). Ailelerin %75'inin maddi gelirinin giderine eşit olduğu görüldü (tablo 4.3). 40 hastanın ailelerin ilk çocuğu, 29 hastanın ikinci çocuk, 31 hastanın ise ailenin üçüncü ve daha üzeri çocuk sayısında olduğu kaydedildi (tablo 4.4). Ebeveynlerin %42'sinin sigara içtiği saptandı.

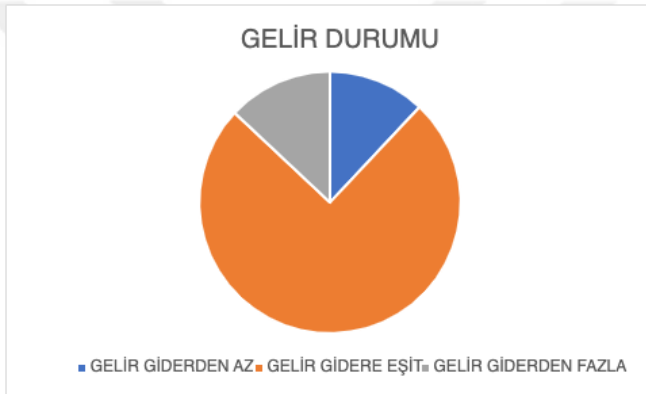
Tablo 4.1. Örneklem grubunun cinsiyete göre dağılımı

CİNSİYET	n (%)
Erkek	45 (%45)
Kız	55 (%55)
Toplam	100 (%100)

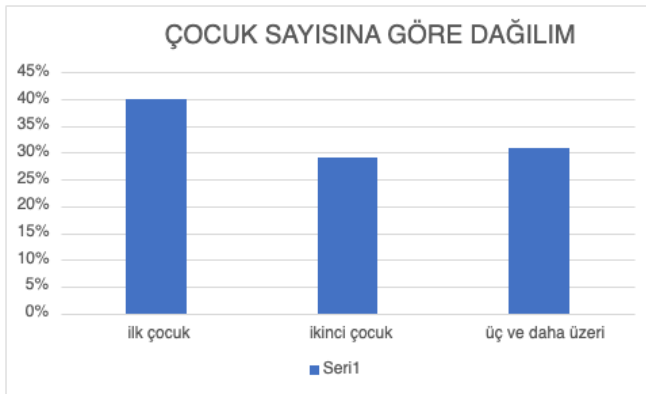
Tablo 4.2. Ebeveynlerin eğitim durumuna göre dağılımı



Tablo 4.3. Ailelerin gelir ve gider durumuna göre dağılımı



Tablo 4.4. Çocuk sayısına göre dağılımları



100 hastanın 21 tanesinin zamanından önce doğduğu; 12 tanesinin doğum ağırlığının 1000-2000 gr arasında olduğu; 88 tanesinin 2000 gr üzerinde doğduğu kaydedildi. 2 yaşından önce 37 bebeğin kilo alımının yaşitlarına göre geri olduğu, 43 tanesinde beslenirken yorulma, 35 bebeğin ise aşırı terlemesi olduğu kaydedildi. 52

hastanın yenidoğan yoğun bakım yatışı olduğu, 24 hastanın sık hastalandığı belirtilirken, 19 hastanın hastane yatışının sık olduğu, 24 hastanın hastane yatışında oksijen tedavisi, 17 bebeğin solunum desteği aldığı, 8 hastanın çocuk yoğun bakım yatışı olduğu kaydedildi. 19 hastanın kalp dışında ek kronik hastalığı varken, düzenli kalp ilacı kullanan 40 hasta idi.

85 ebeveyn palivizumab profilaksisinin hastalanma sıklığını azalttığını, 66 ebeveyn profilaksinin tam doz uygulandığını belirtti. 65 aile profilaksinin iki yıl boyunca kış sezonunda uygulandığını, 77 ebeveyn palivizumab profilaksinin hastane yatışını azalttığını düşündüğünü belirtti. 75 ebeveyn palivizumab profilaksisinin yararlı olduğuna inandığını, yine 75 ebeveyn ise profilaksinin hastalanma riskini ve hastane yatışlarını azalttığını bildirdi. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Anket sorularının genel tanımlayıcı verileri

	Total (N=100)
Erken doğum, n (%)	
Evet	21 (21.0%)
Hayır	79 (79.0%)
Doğum kilosunu, n (%)	
1000-2000 gr	12 (12.0%)
>2000 gr	88 (88.0%)
Kilo alımı geri, n (%)	
Evet	37 (37.0%)
Hayır	63 (63.0%)
Beslenirken yorulma, n (%)	
Evet	43 (43.0%)
Hayır	57 (57.0%)
Aşırı terleme, n (%)	
Evet	35 (35.0%)
Hayır	65 (65.0%)
Yenidoğan yoğun bakım yatışı, n(%)	
Evet	52 (52.0%)
Hayır	48 (48.0%)
Hastane yatış sıklığı, n (%)	
Evet	19 (19.0%)
Hayır	81 (81.0%)
Hastane yatışında O2 ihtiyacı, n (%)	
Evet	24 (24.0%)
Hayır	76 (76.0%)
Yoğun bakım ihtiyacı, n (%)	
Evet	8 (8.0%)
Hayır	92 (92.0%)
Solunum desteği, n (%)	
Evet	17 (17.0%)
Hayır	83 (83.0%)
Kalp hastalığı dışında ek hastalık, n (%)	
Evet	19 (19.0%)
Hayır	81 (81.0%)

Tablo 4.5'in devamı

Düzenli kullandığı ilaç, n (%)

Evet 40 (40.0%)

Hayır 60 (60.0%)

Sık hastalanma, n (%)

Evet 24 (24.0%)

Hayır 76 (76.0%)

Evde sigara, n (%)

Evet 42 (42.0%)

Hayır 58 (58.0%)

Palivizumab hastalanma sıklığını azaltır, n (%)

Evet 85 (85.0%)

Hayır 15 (15.0%)

Palivizumab tam doz uygulandı, n (%)

Evet 66 (66.0%)

Hayır 34 (34.0%)

Palivizumab 2 yıl kış aylarında uygulanır, n (%)

Evet 65 (65.0%)

Hayır 35 (35.0%)

Palivizumab hastane yatışını azaltır, n (%)

Evet 77 (77.0%)

Hayır 23 (23.0%)

Palivizumabın yararlı olduğuna inanıyorum, n (%)

Evet 75 (75.0%)

Hayır 25 (25.0%)

Palivizumab hastalanma riskini, hastane yatışını

azaltır, n (%)

Evet 75 (75.0%)

Hayır 25 (25.0%)

Çalışmamıza katılan yirmi bir hastanın erken doğum öyküsü olduğu bunlardan %42.9 unun doğum kilosunun 1000-2000 gr arasında olduğu, %71.4 ünün yenidoğan yoğun bakım yatışı olduğu görüldü. Erken doğum öyküsü olan bebeklerin ebeveynlerinden %71.4'ü palivizumabın hastalanma riskini azalttığını düşündüklerini belirtti.

Tablo 4.6’da kilo alımı ile ilişkili veriler gösterilmiştir. Çalışmamızda otuz yedi hastanın kilo alımının yaşlarına göre geri olduğu görülmüştür. Bu hastalardan yirmi altı tanesinin beslenirken yorulma gösterdiği, ($p<.0001$), yirmi hastanın aşırı terlemesinin olduğu ($p=0.0022$), yirmi dört hastanın yenidoğan yoğun bakım yatışı olduğu ($p=0.0485$), on bir hastanın hastaneye sık yatışı yapıldığı ($p=0.0361$), on üç hastanın hastane yatışında oksijen desteği aldığı ($p=0.0457$), altı hastanın yoğun bakım ihtiyacı olduğu ($p=0.0203$), on bir hastanın kalp dışında ek kronik hastalığı bulunduğu ($p=0.0361$) ve on dört hastanın da sık hastalanması olduğu ($p=0.0130$) saptandı.

Tablo 4.6. Kilo alımında geriliğe göre analiz sonuçları

	Kilo alımı geri		P-value
	Evet (N=37)	Hayir (N=63)	
Beslenirken yorulma, n (%)			<.0001 ¹
Evet	26 (70.3%)	17 (27.0%)	
Hayir	11 (29.7%)	46 (73.0%)	
Aşırı terleme, n (%)			0.0022 ¹
Evet	20 (54.1%)	15 (23.8%)	
Hayir	17 (45.9%)	48 (76.2%)	
Yd Yoğun Bakım yatışı, n (%)			0.0485 ¹
Evet	24 (64.9%)	28 (44.4%)	
Hayir	13 (35.1%)	35 (55.6%)	
Hastane yatış sıklığı, n (%)			0.0361 ¹
Evet	11 (29.7%)	8 (12.7%)	
Hayir	26 (70.3%)	55 (87.3%)	
Hastane yatışında O2 ihtiyacı, n (%)			0.0457 ¹
Evet	13 (35.1%)	11 (17.5%)	
Hayir	24 (64.9%)	52 (82.5%)	
yoğun bakım ihtiyacı, n (%)			0.0203 ¹
Evet	6 (16.2%)	2 (3.2%)	
Hayir	31 (83.8%)	61 (96.8%)	
Kalp hastalığı dışında ek hastalık, n (%)			0.0361 ¹
Evet	11 (29.7%)	8 (12.7%)	
Hayir	26 (70.3%)	55 (87.3%)	
Sık hastalanma, n (%)			0.0130 ¹
Evet	14 (37.8%)	10 (15.9%)	
Hayir	23 (62.2%)	53 (84.1%)	

¹Chi-Square p-value; ²Mann Whitney U p-value;

Çalışmamızda beslenirken yorulma semptomu gösteren kırk üç hasta vardı. Bu hastalardan yirmi tanesinin aşırı terleme semptomu gösterdiği (p=0.0117), otuz hastanın yenidoğan yoğun bakımda yatışı (p=0.0020), on üç hastanın hastane yatışının sık olduğu (p=0.0129) kaydedildi. Kırk üç hastadan on beşinin hastane yatışında oksijen ihtiyacı olduğu saptandı (p=0.0269). On üç hastanın solunum desteği aldığı kaydedildi. (p=0.0022). Kırk üç hastadan on beşinin kalp dışında ek kronik hastalığı olduğu (p=0.0004), on altı hastanın ise sık hastalandığı bildirildi (p=0.0072) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Beslenirken yorulmaya göre analiz sonuçları

	Beslenirken yorulma		P-value
	Evet (N=43)	Hayir (N=57)	
Aşırı terleme, n (%)			0.0117 ¹
Evet	21 (48.8%)	14 (24.6%)	
Hayir	22 (51.2%)	43 (75.4%)	
Yd yoğun bakım yatışı, n (%)			0.0020 ¹
Evet	30 (69.8%)	22 (38.6%)	
Hayir	13 (30.2%)	35 (61.4%)	
Hastane yatış sıklığı, n (%)			0.0129 ¹
Evet	13 (30.2%)	6 (10.5%)	
Hayir	30 (69.8%)	51 (89.5%)	
Hastane yatışında O2 ihtiyacı, n (%)			0.0269 ¹
Evet	15 (34.9%)	9 (15.8%)	
Hayir	28 (65.1%)	48 (84.2%)	
Solunum desteği, n (%)			0.0022 ¹
Evet	13 (30.2%)	4 (7.0%)	
Hayir	30 (69.8%)	53 (93.0%)	
Kalp hastalığı dışında ek hastalık, n (%)			0.0004 ¹
Evet	15 (34.9%)	4 (7.0%)	
Hayir	28 (65.1%)	53 (93.0%)	
Sık hastalanma, n (%)			0.0072 ¹
Evet	16 (37.2%)	8 (14.0%)	
Hayir	27 (62.8%)	49 (86.0%)	

¹Chi-Square p-value; ²Mann Whitney U p-value;

Otuz beş hastanın aşırı terlemesi olduğu görüldü; bu hastalardan %65.7 sinin yenidoğan yoğun bakım yatışı olduğu, %42.9 unun hastane yatışında oksijen desteği

aldığı, %28.6 sının solunum desteği aldığı, %37.1 inin sık hastalandığı saptandı. Aşırı terleme gösteren otuz beş hasta ebeveynlerinden otuz biri palivizumabın hastane yatışını azalttığını belirtti.

Çalışmamıza katılan yüz hastanın elli iki tanesinde yenidoğan yoğun bakım yatışı olduğu kaydedildi. Bu hastalardan on dört tanesinde hastane yatışının sık olduğu (p=0.0335), yirmisinde hastane yatışında oksijen desteği aldığı (p=0.0004), yedi hastanın çocuk yoğun bakıma girdiği (p=0.0361), on beşinin solunum desteği aldığı (p=0.0010), on beş hastamızın kalp dışında ek kronik hastalığı olduğu (p=0.0090), yirmi altı hastamızın da düzenli kullandığı ilaç olduğu (p=0.0336) saptandı. Tablo 4.8’de bu bulgular gösterildi.

Tablo 4.8. Yenidoğan yoğun bakım yatışına göre analiz sonuçları

	Yenidoğan yoğun bakım yatışı		P-value
	Evet (N=52)	Hayir (N=48)	
Hastane yatış sıklığı, n (%)			0.0355 ¹
Evet	14 (26.9%)	5 (10.4%)	
Hayir	38 (73.1%)	43 (89.6%)	
Hastane yatışında O2 ihtiyacı, n (%)			0.0004 ¹
Evet	20 (38.5%)	4 (8.3%)	
Hayir	32 (61.5%)	44 (91.7%)	
Yoğun bakım ihtiyacı, n (%)			0.0361 ¹
Evet	7 (13.5%)	1 (2.1%)	
Hayir	45 (86.5%)	47 (97.9%)	
Solunum desteği, n (%)			0.0010 ¹
Evet	15 (28.8%)	2 (4.2%)	
Hayir	37 (71.2%)	46 (95.8%)	
Kalp hastalığı dışında ek hastalık, n (%)			0.0090 ¹
Evet	15 (28.8%)	4 (8.3%)	
Hayir	37 (71.2%)	44 (91.7%)	
Düzenli kullandığı ilaç, n (%)			0.0336 ¹
Evet	26 (50.0%)	14 (29.2%)	
Hayir	26 (50.0%)	34 (70.8%)	

¹Chi-Square p-value; ²Mann Whitney U p-value;

Tablo 4.9’da yoğun bakım ihtiyacı ile anlamlı bulunan veriler gösterildi. Yoğun bakım ihtiyacı olan sekiz hastadan beşinin hastane yatışının sık olduğu

(p=0.0011), yedisinin hastane yatışında oksijen desteği aldığı (p<.0001), beş hastamızın solunum desteği ihtiyacı olduğu (p=0.0004), sekiz hastamızın da düzenli kullandığı ilaç olduğu (p=0.0003) bulundu. Yoğun bakım yatışı olan sekiz hastanın tamamına palivizumabın tam doz uygulandığı (p=0.0343) ve palivizumabın iki yıl boyunca kış aylarında uygulandığı (p=0.0305) saptandı.

Tablo 4.9. Yoğun bakım ihtiyacına göre analiz sonuçları

	Yoğun bakım ihtiyacı		P-value
	Evet (N=8)	Hayir (N=92)	
Hastane yatış sıklığı, n (%)			0.0011 ¹
Evet	5 (62.5%)	14 (15.2%)	
Hayir	3 (37.5%)	78 (84.8%)	
Hastane yatışında O2 ihtiyacı, n (%)			<.0001 ¹
Evet	7 (87.5%)	17 (18.5%)	
Hayir	1 (12.5%)	75 (81.5%)	
Solunum desteği, n (%)			0.0004 ¹
Evet	5 (62.5%)	12 (13.0%)	
Hayir	3 (37.5%)	80 (87.0%)	
Düzenli kullandığı ilaç, n (%)			0.0003 ¹
Evet	8 (100.0%)	32 (34.8%)	
Hayir	0 (0.0%)	60 (65.2%)	
Palivizumab tam doz uygulandı, n (%)			0.0343 ¹
Evet	8 (100.0%)	58 (63.0%)	
Hayir	0 (0.0%)	34 (37.0%)	
Palivizumab 2 yıl kış aylarında uygulanır, n (%)			0.0305 ¹
Evet	8 (100.0%)	57 (62.0%)	
Hayir	0 (0.0%)	35 (38.0%)	

¹Chi-Square p-value; ²Mann Whitney U p-value;

Çalışmamıza dahil olan yüz hastadan on yedisinin solunum desteği aldığı kaydedildi. Solunum desteği ile ilişkili bulunan veriler tablo 4.10 da gösterildi. Solunum desteği alan on yedi hastanın dokuzunun hastane yatışının sık olduğu (p<.0001), on bir tanesinde hastane yatışında oksijen ihtiyacı olduğu (p<.0001), yedi hastada kalp dışında ek kronik hastalık olduğu (p=0.0105), on iki hastada sık hastalanma görüldüğü (p<.0001) saptandı.

Tablo 4.10. Solunum desteği ihtiyaına göre analiz sonuçları

	Solunum desteği		P-value
	Evet (N=17)	Hayir (N=83)	
Hastane yatış sıklığı, n (%)			<.0001 ¹
Evet	9 (52.9%)	10 (12.0%)	
Hayir	8 (47.1%)	73 (88.0%)	
Hastane yatışında O2 ihtiyacı, n (%)			<.0001 ¹
Evet	11 (64.7%)	13 (15.7%)	
Hayir	6 (35.3%)	70 (84.3%)	
Kalp hastalığı dışında ek hastalık, n (%)			0.0105 ¹
Evet	7 (41.2%)	12 (14.5%)	
Hayir	10 (58.8%)	71 (85.5%)	
Sık hastalanma, n (%)			<.0001 ¹
Evet	12 (70.6%)	12 (14.5%)	
Hayir	5 (29.4%)	71 (85.5%)	

¹Chi-Square p-value; ²Mann Whitney U p-value;

Kalp hastalığına ek kronik hastalığı olan on dokuz hastanın %36.8 inin hastane yatışının sık olduğu (p=0.0276) ve %47.4 ünde hastane yatışında oksijen ihtiyacı olduğu (p=0.0080) saptandı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Kalp hastalığı dışında ek hastalığa göre analiz sonuçları

	Kalp hastalığı dışında ek hastalık		P-value
	Evet (N=19)	Hayir (N=81)	
Hastane yatış sıklığı, n (%)			0.0276 ¹
Evet	7 (36.8%)	12 (14.8%)	
Hayir	12 (63.2%)	69 (85.2%)	
Hastane yatışında O2 ihtiyacı, n (%)			0.0080 ¹
Evet	9 (47.4%)	15 (18.5%)	
Hayir	10 (52.6%)	66 (81.5%)	

¹Chi-Square p-value; ²Mann Whitney U p-value;

Çalışmamızdaki düzenli ilaç kullanan kırk hasta kaydedildi. Bu hastaların on iki tanesinin hastane yatışının sık olduğu (p=0.0221), on altı hastanın ise hastane yatışında oksijen desteği aldığı (p=0.0022) saptandı.

Çalışmamıza dahil olan yüz hastanın yirmi dört tanesinin sık hastalandığı görüldü. Bu hastalardan on beşinin hastane yatışı sıklığı. Sık hastalanma ile hastane yatış sıklığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < .0001$). Yirmi dört hastadan hastane yatışında oksijen ihtiyacı olan on üç hasta olduğu görüldü ve sık hastalanma ile hastane yatışında oksijen ihtiyacı arasındaki ilişki de istatistiksel anlamlı bulundu ($p < .0001$).

Çalışmamızda %42 oranında ebeveynlerin sigara içiciliği saptandı. Sigara içiciliği ile ebeveynlerin eğitim durumları arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı bulundu ($p = 0.0254$), diğer parametreler arasındaki ilişki anlamlı saptanmadı.

Çalışmamızda palivizumabın hastalanma sıklığını azaltması ile, palivizumabın tam doz uygulanması ($p = 0.0005$), palivizumabın iki yıl kış aylarında uygulanması ($p < .0001$), palivizumabın hastane yatışını azaltması ($p < .0001$), palivizumabın yararlı olduğuna inanılması ($p < .0001$) ve palivizumabın hastalanma riskini ve hastaneye yatışı azaltması ($p < .0001$) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmamıza dahil edilen yüz hastanın ebeveynlerinin altmış altı tanesi palivizumabın tam doz uygulandığını belirtti. Palivizumabın tam doz uygulanması ile palivizumabın iki yıl boyunca kış aylarında uygulanması arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı bulundu ($p < .0001$). Palivizumabın tam doz uygulanması ile palivizumabın hastane yatışlarını azalttığı ($p < .0001$), palivizumabın yararlı olduğuna inanılması ($p < .0001$), palivizumabın hastalanma riskini ve hastaneye yatışları azalttığı ($p < .0001$) arasındaki ilişkiler de istatistiksel anlamlı bulundu (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Palivizumabın tam doz uygulanmasına göre analiz sonuçları

	Palivizumab tam doz uygulandı		P-value
	Evet (N=66)	Hayir (N=34)	
Palivizumab 2 yıl kış aylarında uygulanır, n (%)			<.0001 ¹
Evet	58 (87.9%)	7 (20.6%)	
Hayir	8 (12.1%)	27 (79.4%)	
Palivizumab hastane yatışını azaltır, n (%)			<.0001 ¹
Evet	62 (93.9%)	15 (44.1%)	
Hayir	4 (6.1%)	19 (55.9%)	
Palivizumabın yararlı olduğuna inanıyorum, n (%)			<.0001 ¹
Evet	61 (92.4%)	14 (41.2%)	
Hayir	5 (7.6%)	20 (58.8%)	
Palivizumab hastalanma riskini ve hastane yatışını azaltır, n (%)			<.0001 ¹
Evet	61 (92.4%)	14 (41.2%)	
Hayir	5 (7.6%)	20 (58.8%)	

¹Chi-Square p-value; ²Mann Whitney U p-value;

Palivizumabın hastane yatışını azalttığını belirten yetmiş yedi ebeveyn vardı. Bunlardan yetmiş beş tanesi palivizumabın yararlı olduğuna inandığını belirtti (p<.0001). Palivizumabın hastalanma riskini ve hastaneye yatışını azalttığını belirten yetmiş beş ebeveyn vardı (p<.0001). Palivizumabın yararlı olduğuna inanan yetmiş ebeveynin tamamı palivizumabın hastalanma riskini ve hastane yatışını azalttığını belirtti. Bu iki parametre arasındaki ilişki de istatistiksel anlamlı saptandı (p<.0001).

5. TARTIŞMA

Alt solunum yolu enfeksiyonları çocuk yaş grubunda mortalitenin en önemli nedenleri arasındadır, hastane yatışında da önemli bir yere sahiptir. Çocuk yaş grubunda alt solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli nedeni viral ajanlardır, RSV en önemli etkindir. RSV enfeksiyonunun basit üst solunum yolu enfeksiyonundan solunum yetmezliğine kadar klinik olarak geniş bir spektrumu mevcuttur. Özellikle komorbiditesi olanlarda daha ciddi seyretmekte, hastanede kalış süreleri, hastane yatışları, oksijen ve yoğun bakım ihtiyaçları ile tedavi maliyetleri artmaktadır (4,53,78,79,80).

Mansbach ve arkadaşları tarafından yapılan derlemede bronşiyolitinin en sık nedeninin RSV olduğu, RSV hastalarının yaklaşık %40'ında bronşiyolit geliştiği bildirilmiştir (81). Yine Hacımustafaoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada alt solunum yolu enfeksiyonu görülen hastaların %37.9'unda RSV olduğu, bronşiyolit tanısı alan hastaların %41'inde ve pnömöni ile takip edilen hastaların %34'ünde RSV pozitifliği olduğu saptanmıştır (41). Bu bulgular ışığında RSV'nin bronşiyolite daha sık neden olduğu söylenebilir.

Günümüzde RSV için etkin bir aşı ve spesifik bir tedavi olmadığı için risk grubundaki hastalara RSV sezonu boyunca palivizumab profilaksisi uygulanmaktadır. Solunum yolu enfeksiyonlarının konjenital kalp hastalarında daha sık görüldüğü ve daha ağır seyrettiği yapılan çalışmalarla saptanmıştır; bu nedenle konjenital kalp hastalığı olan hastalara American Pediatric Akademisi tarafından profilaksi uygulaması önerilmektedir (4,79,82).

Biz bu çalışmamızda konjenital kalp hastalığı olan 2 yaş altındaki çocukların RSV profilaksisi alıp almadığını, ailelerin bu hastalığın ve profilaksinin önemini bilip bilmediğini, ailelerin farkındalıklarını değerlendirilmeyi amaçladık.

Çalışmamızdaki hastaların 45'i erkek, 55'i kız cinsiyette idi. Çalışmamızda cinsiyetin RSV enfeksiyonu riskinde azaltma veya ailelerin enfeksiyonun ciddiyetine farkındalıklarında herhangi bir farklılık yaratmadığı görüldü. Literatürlere bakıldığında sonuçlar benzer şekilde, cinsiyetin bir etkisinin olmadığı görüldü (1,83,84,94).

Literatürde sigara maruziyetinin alt solunum yolu enfeksiyonunu artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (84,95). Ancak biz çalışmamızda sigara içiciliğinin RSV enfeksiyonuna ve profilaksi uygulanmasına etkisinin olmadığını saptadık. Bu durumun hasta sayımızın az olması ve hasta grubumuzdaki ebeveynlerinin sigara içiciliğinin yüksek olması nedeniyle fark yaratmamış olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda düşük sosyoekonomik düzeyi olan ailelerin evde sigara içilmesi arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı saptandı. Yine çalışmamızda ailelerin sosyoekonomik düzeyi ile çocuk yoğun bakım yatışı ve hastaların düzenli kullandığı ilaç olması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Düşük sosyoekonomik düzey ile ailelerin palivizumab profilaksisinin yararlı olduğunu düşünmesi arasındaki ilişki ise anlamsız bulundu. Bunun da düşük sosyoekonomik düzey nedeni ile ailelerin palivizumab profilaksisinin önemi ve etkisini yeteri kadar kavrayamamalarından kaynaklandığı düşünüldü. Sosyoekonomik düzeyin düşüklüğü yine profilaksiye ulaşmada sıkıntı yaratabilir. Literatürlere bakıldığında düşük sosyoekonomik düzeyin alt solunum yolu enfeksiyonlarını ve hastaneye yatışlarını artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (84).

Çalışmamıza dahil olan hastaların yirmi birinin erken doğum öyküsü olduğu görüldü. Erken doğum ile diğer parametrelerin ilişkisi değerlendirildiğinde, beklenildiği gibi erken doğum ile doğum kilosu arasındaki ilişki istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulundu. Yine erken doğum öyküsü olanların yenidoğan yoğun bakım yatışı olması arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Bu ilişki beklenen bir sonuç olarak değerlendirilebilir. Prematüre doğum ile palivizumabın hastalanma sıklığını azalttığını belirten parametre arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı bulunmuş ve bunun bir nedeninin de ailelerin hem prematüre doğum sebebiyle yenidoğan döneminde profilaksiye karşı bilgilendirilmeleri hem de konjenital kalp hastalığı sebebiyle yüksek risk altında olmaları nedeniyle kardiyoloji ekibi tarafından profilaksiye karşı bilgilendirilmeleri olabileceği düşünülmüştür. Literatürde yapılan çalışmalarda da bilgilendirilmenin profilaksiye uyumu artırdığı görülmüştür (85,86,87,88).

Çalışmamızda otuz yedi hastanın kilo alımının yaşlılarına göre geri olduğu kaydedildi. Kilo alımının geriliği ile beslenirken yorulma, aşırı terleme, yenidoğan yoğun bakım yatışı olması, hastaneye yatış sıklığı, hastane yatışlarında oksijen ihtiyacı olması, çocuk yoğun bakım yatışı, kalp dışında eşlik eden ek kronik hastalık olması ve sık hastalanma parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmamıza alınan kırk üç hastanın beslenirken yorulma semptomu gösterdiği saptandı ve beslenirken yorulma ile aşırı terleme, yenidoğan yoğun bakım yatışı, hastane yatışının sık olması, hastane yatışında oksijen desteği alması, solunum desteğine ihtiyacı olması, konjenital kalp hastalığına ek kronik hastalığı olması, sık hastalanma ile aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kilonun yaşlılarından düşük seyretmesi, beslenirken yorulma, aşırı terleme gibi semptomlar kalp yetmezliğinin bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bulguların eşlik etmesi hastalıkların daha ağır seyrettiğini, hastane ve yoğun bakım yatışlarını artırdığını düşündürmektedir. Bu hastalara ailelerinin enfeksiyondan korunmada ayrıntılı bilgilendirilme verilmesi ve yine bu hastalara zamanın daha fazla ayrılması gerektiği düşünülmektedir.

Aşırı terleme gösteren 35 hastadan 23 tanesinin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışı olduğu, 15'inde hastane yatışında oksijen desteği ihtiyacı olduğu, 10 bebeğin solunum desteğine ihtiyaç duyduğu ve 13'ünün ise sık hastalandığı kaydedildi. Aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Palivizumabın hastane yatışını azalttığını belirten 77 ebeveynin 31 tanesi çocuklarında aşırı terleme semptomu olduğunu belirtti, ikisinin aralarındaki ilişki istatistiksel anlamlı saptandı. Aşırı terlemenin kalp yetmezliğinin bir bulgusu olması nedeniyle, bu semptoma sahip hastaların ailelerin hastalığın ciddiyeti nedeniyle RSV enfeksiyonunun riskini ve palivizumab profilaksisinin önemini daha iyi kavradıkları düşünülebilir.

Çalışmamıza katılan 52 hastanın yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışı olduğu kaydedildi. Hastaneye yatış sıklığı, hastane yatışında oksijen desteği alması, çocuk yoğun bakım yatışı olması, solunum desteğine ihtiyaç duyması, kalp hastalığı dışında ek kronik hastalığın eşlik etmesi ve düzenli kullanılan ilaç olması ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış arasındaki ilişkiler de istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aslında bu parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı bulunması

beklenen sonuçlar olarak değerlendirildi; çünkü konjenital kalp hastalıklarına ek olarak prematüre olması, akciğer patolojilerinin eşlik etmesi gibi diğer risk faktörlerinin birlikte olması enfeksiyon riskini artırmakta ve enfeksiyonun seyrini şiddetlendirebilmektedir. Yapılan çalışmalara bakıldığında risk faktörleri benzer şekilde bildirilmiştir (73,84,89,90).

Çocuk yoğun bakım ihtiyacı olan 8 hastanın 5'inde hastane yatışlarının sık olduğu, 7 tanesinde hastane yatışında oksijen desteği aldığı, 5 hastanın solunum desteğine ihtiyacı olduğu ve 8 hastanın düzenli kullandığı ilaç olduğu verileri kaydedildi. Sekiz ebeveyn palivizumabın tam doz uygulandığını ve yine sekiz ebeveyn palivizumabın iki yıl boyunca kış dönemi uygulandığını belirtti. Sekiz hastanın yedisinin yenidoğan döneminde yoğun bakım yatışı olduğu kaydedilmiş ve yenidoğan dönemindeki yoğun bakım yatışının ileride çocuk yoğun bakım ihtiyacını artırabileceği düşünülmüştür. Çocuk yoğun bakımda yatan hastalarda palivizumabın tam doz uygulanmasına rağmen yoğun bakım ihtiyacı gelişmesinin hastaların kardiyak patolojilerinin daha ağır olması nedeniyle olduğu düşünülmüş, ancak ayrıntılı verileri toplanamamıştır. Bu da çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Risk faktörlerinin birden fazla olması belki de koruyucu faktörlerin geliştirilmesi açısından yol gösterici olup, uyumun artması için bilgilendirilmenin ve takibin daha ciddi yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Literatürde palivizumabın iki yıl boyunca uygulanıp uyumun ikinci yılda arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Borecka ve arkadaşlarının yaptığı uyum çalışmasında ardışık iki sezonu değerlendirmişler ve ikinci sezonda solunum yolu enfeksiyonlarının azaldığını ve uyumun arttığını göstermişlerdir. Uyumdaki artışı ikinci sezonda uygulamayı yapan ekibin deneyiminin artmasına ve ailelerin daha fazla bilgilendirilmiş olmasına bağlamışlardır. (87). Bizim çalışmamızda iki yıl karşılaştırılamamıştır.

Literatürde Navas ve arkadaşlarının RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatan 260 konjenital kalp hastalığı olanlarda yaptığı çalışmada yoğun bakıma yatış oranı %33.4, mekanik ventilatöre bağlanma oranı %18.8, ölüm oranı ise %3.4 olarak tespit edilmiştir (2). Feltes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yoğun bakımda yatış oranı %25'tir (73). Bizim çalışmamızda 100 hastadan 8'inde yoğun bakım yatışı, solunum desteği ise 17 hastada saptandı.

Hastane yatışında yüksek akışlı oksijen desteği tedavisi ile yoğun bakım ihtiyacının ve bu hastaların palivizumab profilaksisi ile yoğun bakım yatışlarının azaldığı düşünülmektedir.

Çalışmamıza dahil olan on yedi hastanın solunum desteği aldığı ve bunların dokuzunun hastane yatışının sık olduğu, on bir tanesinin hastane yatışlarında oksijen desteği aldığı, on iki hastanın ise sık hastalanması olduğu kaydedildi. Yedi hastanın da kalp hastalığı dışında ek kronik hastalık öyküsü olduğu ve solunum desteğine ihtiyaç duyduğu görüldü.

Çalışmamızdaki 19 hastanın konjenital kalp hastalığı dışında ek kronik hastalığı olduğu görülmüştür. Ek kronik hastalık ile hastaneye yatış sıklığı, hastane yatışında oksijen desteği ihtiyacı ve sık hastalanma arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi. Köseli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kalp hastalığına ek eşlik eden komorbid durum olmasının RSV ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu sırasında hastanede kalış süresini, oksijen ihtiyacını, mekanik ventilatör ihtiyacını, yoğun bakım ihtiyacını arttırdığını bulmuşlardır. (91). Literatüre bakıldığında RSV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu için riskli gruplar; prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, konjenital kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi, astım, immun yetmezlik, konjenital hava yolu anomalileri, Down sendromu ve nöromusküler hastalıktır (90,92). Medrano Lopez ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif çalışmada RSV ve konjenital kalp hastalığı ilişkisi değerlendirilmiş; trizomi 21, erkek cinsiyet, 11 yaşından küçük kardeş ve prematüre olmanın RSV riskini artırdığı bildirilmiştir (93).

Çalışmamıza katılan hastaların düzenli ilaç kullanımı olması ile hastane yatışının sıklığı, hastane yatışında oksijen ihtiyacı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yine çalışmamızda, sık hastalanma ile hastane yatış sıklığı ve hastane yatışında oksijen ihtiyacı arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı bulundu.

Literatürde RSV'nin konjenital kalp hastalıklarında serbest oksijen ihtiyacını artırdığı bildirilmiştir (96,97). Bizim çalışmamızda da yüz hastadan yirmi dört tanesinin hastane yatışında oksijen desteği aldığı görüldü.

Çalışmamızda seksen beş ebeveyn palivizumabın hastalanma riskini azalttığını belirtti. Palivizumabın tam doz uygulandığını belirten 66 ebeveyn olduğu

kaydedildi. Palivizumabın iki yıl boyunca kış dönemi uygulandığını belirten 65 ebeveyn, palivizumabın hastaneye yatışını azalttığını düşünen yetmiş beş ebeveyn vardı. Yine yetmiş beş ebeveyn palivizumabın yararlı olduğuna inandığını belirtti. Palivizumabın hastalanma riskini ve hastaneye yatışını azalttığını belirten 75 ebeveyn olduğu kaydedildi. Bu parametrelerin birbirleri ile ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda yüz hastadan %65-75'inin palivizumabın ne olduğunu bildiği, RSV enfeksiyonun ciddiyetinin farkında olduğu ve profilaksiye uyum gösterdiği düşünülmektedir.

Frogel ve arkadaşlarının RSV profilaksisinde hasta uyumunu değerlendiren çalışmalarında geniş literatür taraması yapılmış ve palivizumab profilaksisinde hasta uyumunun değişken olduğu bildirilmiştir (85,86). Langkamp ve arkadaşlarının yaptığı uyum çalışmasında, uyumu etkileyen en önemli faktörün ebeveyn algısı olduğu belirtilmiştir (86). Tosun'un yaptığı çalışmada ebeveynin profilaksinin yararı ve enfeksiyonun seyri hakkında bilgilendirilmesinin uyumu artırdığı gösterilmiştir (86). Pignotti ve arkadaşlarının çalışmalarında, ebeveynlere profilaksinin yararı ve enfeksiyonun riskleri hakkında detaylı bilgi verildikten sonra uyumun arttığı gözlenmiştir (86,88).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Alt solunum yolu enfeksiyonu çocuklarda sık görülen mortalite ve morbidite nedenidir.
2. Tüm dünyada alt solunum yolu enfeksiyonunun nedenleri arasında RSV önde gelen etkidir.
3. Özellikle süt çocukları ve bebeklerde RSV enfeksiyonu hastane yatışından ve ölümlerden sorumludur.
4. Konjenital kalp hastalığı, prematüre, immün yetmezlik RSV enfeksiyonu için risk faktörü sayılmakta, bu hastalarda enfeksiyon daha ağır seyretmektedir.
5. RSV enfeksiyonuna karşı tam bağışıklık yoktur.
6. RSV profilaksisi olan palivizumab ile hastalığın seyri hafifletilebilir.
7. Palivizumab RSV'ye karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur.
8. Maaliyeti yüksek olması sebebiyle sadece risk grubundaki hastalara uygulanmaktadır.
9. RSV ülkemizde kış sezonu boyunca salgınlar yapmaktadır.
10. Koruyuculuğu sağlayabilmek adına salgınların başlangıcından önce profilaksi uygulanmaktadır.
11. Palivizumab profilaksisine sonbahar döneminde başlanıp 5 ay boyunca düzenli ayda bir kez 15 mg/kg/dozdan intramüsküler uygulanır.
12. RSV'ye karşı profilaksin devamlılığında aile uyumu en önemli etkenlerden birisidir.
13. Ailelere RSV enfeksiyonu ve palivizumabın önemi hakkında ayrıntılı bilgilendirme yapılmalıdır.
14. RSV özellikle risk gruplarında ağır seyretmekte, tam bağışıklığı sağlanamasa da profilaksi uygulaması ile hastalığın seyrinin ve şiddetinin azaldığı bilinmektedir.
15. Ailelerin ayrıntılı bilgilendirilmesi, hastalık hakkında yeterli bilginin aileye verilmesi ve hastaların titizlikle takibi profilaksiye uyumu artıracaktır.

16. Hekim ve ebeveynlerin uyum içerisinde çalışması, palivizumabın tam doz uygulanmasını sağlayacak ve RSV enfeksiyonuna karşı koruyuculukta atılabilecek en büyük adım olacaktır.



7. KAYNAKÇA

1. Simoes, E. A. (2003). Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *The Journal of pediatrics*, 143(5), 118-126.
2. Navas, L., Wang, E., De Carvalho, V., & Robinson, J. (1992). Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada: Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *J Pediatr*, 121(3), 348-54.
3. Yılmaz, G., Uzel, N., Işık, N., Uğur, S., Aslan, S., & Badur, S. (2000). Akut alt solunum yolu infeksiyonu olan çocuklarda viral etkenler ve respiratory syncytial virüs alt grupları. *Turk J Infect 2000; 14: 157, 64.*
4. MacDonald, N. E., Hall, C. B., Suffin, S. C., Alexson, C., Harris, P. J., & Manning, J. A. (1982). Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *New England Journal of Medicine*, 307(7), 397-400.
5. Moler, F. W., Khan, A. S., Meliones, J. N., Custer, J. R., Palmisano, J. O. H. N., & Shope, T. C. (1992). Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Critical care medicine*, 20(10), 1406-1413.
6. Bonnet, D., Schmaltz, A. A., & Feltes, T. F. (2005). Infection by the respiratory syncytial virus in infants and young children at high risk. *Cardiology in the Young*, 15(3), 256-265.
7. Ogra, P. L. (2004). Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatric respiratory reviews*, 5, S119-S126.
8. Cabalka, A. K. (2004). Physiologic risk factors for respiratory viral infections and immunoprophylaxis for respiratory syncytial virus in young children with congenital heart disease. *The Pediatric infectious disease journal*, 23(1), S41-S45.
9. Eskedal, L. T., Hagemo, P. S., Eskild, A., Frøslie, K. F., Seiler, S., & Thaulow, E. (2007). A population-based study relevant to seasonal variations in causes of death in children undergoing surgery for congenital cardiac malformations. *Cardiology in the Young*, 17(4), 423-431.

9. Bradley, J. P., Bacharier, L. B., Bonfiglio, J., Schechtman, K. B., Strunk, R., Storch, G., & Castro, M. (2005). Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics*, *115*(1), e7-e14.
10. Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (2019). *Mandell, douglas, and bennett's principles and practice of infectious diseases E-book*. Elsevier health sciences.
11. Ogra, P. L. (2004). Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatric respiratory reviews*, *5*, S119-S126.
12. Gökalp, C., Gökahmetoğlu, S., Deniz, E. S., & Güneş, T. Alt solunum yolu infeksiyonu olan çocukların nazotrakeal aspirat örneklerinde solunum sinsityal virüsün izolasyonu. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, *16*(3), 129-132.
13. Collins, P. L., & Murphy, B. R. (2002). Respiratory syncytial virus: reverse genetics and vaccine strategies. *Virology*, *296*(2), 204-211.
14. Hall, C. B. (1999). Respiratory syncytial virus. *Principles and practice of clinical virology*, 293-306.
15. Walsh, E. E., & Hall, C. B. (2015). Respiratory syncytial virus (RSV). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1948.
16. Ruuskanen, O., & Ogra, P. L. (1993). Respiratory syncytial virus. *Current problems in pediatrics*, *23*(2), 50-79.
17. Storch, G. A. Respiratory syncytial virus In: Long SS, Pickering LK. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, *1*, 1247-1254.
18. McNamara, P. S., & Smyth, R. L. (2002). The pathogenesis of respiratory syncytial virus disease in childhood. *British medical bulletin*, *61*(1), 13-28.
19. Gala, C. L., Hall, C. B., Schnabel, K. C., Pincus, P. H., Blossom, P., Hildreth, S. W., ... & Douglas, R. G. (1986). The use of eye-nose goggles to control nosocomial respiratory syncytial virus infection. *Jama*, *256*(19), 2706-2708.
20. Howard, T. S., Hoffman, L. H., Stang, P. E., & Simoes, E. A. (2000). Respiratory syncytial virus pneumonia in the hospital setting: length of stay, charges, and mortality. *The Journal of pediatrics*, *137*(2), 227-232.
21. Hastie, M. L., Headlam, M. J., Patel, N. B., Bukreyev, A. A., Buchholz, U. J., Dave, K. A., ... & Gorman, J. J. (2012). The human respiratory syncytial virus

nonstructural protein 1 regulates type I and type II interferon pathways. *Molecular & Cellular Proteomics*, 11(5), 108-127.

22. Heilman, C. A. (1990). From the National Institute of Allergy and Infectious Diseases and the World Health Organization: respiratory syncytial and parainfluenza viruses. *The Journal of infectious diseases*, 161(3), 402-406.

23. Walsh, E. E., McConnochie, K. M., Long, C. E., & Hall, C. B. (1997). Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *Journal of Infectious Diseases*, 175(4), 814-820.

24. From Linda Stannard's Web Page, Division of Medical Virology, at the University of Cape Town

25. Balows, A. (2003). Manual of clinical microbiology 8th edition: PR Murray, EJ Baron, JH Jorgenson, MA Pfaller, and RH Tenover, eds., ASM Press, 2003, 2113 pages, 2 vol, 2003+ subject & author indices, ISBN: 1-555810255-4, US \$189.95. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 47(4), 625.

26. Buraphacheep, W., Britt, W. J., & Sullender, W. M. (1997). Detection of antibodies to respiratory syncytial virus attachment and nucleocapsid proteins with recombinant baculovirus-expressed antigens. *Journal of Clinical Microbiology*, 35(2), 354-357.

27. Handforth, J., Friedland, J. S., & Sharland, M. (2000). Basic epidemiology and immunopathology of RSV in children. *Paediatric respiratory reviews*, 1(3), 210-214.

28. Spann, K. M., Tran, K. C., Chi, B., Rabin, R. L., & Collins, P. L. (2004). Suppression of the induction of alpha, beta, and lambda interferons by the NS1 and NS2 proteins of human respiratory syncytial virus in human epithelial cells and macrophages. *Journal of Virology*, 78(12), 6705.

29. Fletcher, J. N., Smyth, R. L., Thomas, H. M., Ashby, D., & Hart, C. A. (1997). Respiratory syncytial virus genotypes and disease severity among children in hospital. *Archives of disease in childhood*, 77(6), 508-511.

30. Hall, C. B., Douglas Jr, R. G., & Geiman, J. M. (1980). Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *Journal of Infectious Diseases*, 141(1), 98-102.

31. Hambling, M. H. (1964). Survival of the respiratory syncytial virus during storage under various conditions. *British journal of experimental pathology*, 45(6), 647.
32. Demont, C., Petrica, N., Bardoulat, I., Duret, S., Watier, L., Chosidow, A., ... & Lemaitre, M. (2021). Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *BMC infectious diseases*, 21(1), 730.
33. Shay, D. K., Holman, R. C., Newman, R. D., Liu, L. L., Stout, J. W., & Anderson, L. J. (1999). Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *Jama*, 282(15), 1440-1446.
34. Law, B. J., & De Carvalho, V. O. L. I. A. (1993). Respiratory syncytial virus infections in hospitalized Canadian children: regional differences in patient populations and management practices. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *The Pediatric infectious disease journal*, 12(8), 659-663.
35. Darville, T., & Yamauchi, T. (1998). Respiratory syncytial virus. *Pediatrics in review*, 19(2), 55-61.
36. Wyde, P. R. (1998). Respiratory syncytial virus (RSV) disease and prospects for its control. *Antiviral research*, 39(2), 63-79.
37. Prober, C. G., & Wang, E. E. L. (1997). Reducing the morbidity of lower respiratory tract infections caused by respiratory syncytial... *Pediatrics*, 99(3), 472-475.
38. Glezen, W. P., Taber, L. H., Frank, A. L., & Kasel, J. A. (1986). Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *American journal of diseases of children*, 140(6), 543-546.
39. Boyce, T. G., Mellen, B. G., Mitchel Jr, E. F., Wright, P. F., & Griffin, M. R. (2000). Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *The Journal of pediatrics*, 137(6), 865-870.
40. Kneyber, M. C. J., Steyerberg, E. W., De Groot, R., & Moll, H. A. (2000). Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatrica*, 89(6), 654-660.

41. Hacımustafaoğlu, M., Celebi, S., Bozdemir, S. E., Ozgür, T., Ozcan, I., Güray, A., & Çakır, D. (2013). RSV frequency in children below 2 years hospitalized for lower respiratory tract infections. *Turk J Pediatr*, 55(2), 130-139.
42. Nicholson, K. G., McNally, T., Silverman, M., Simons, P., Stockton, J. D., & Zambon, M. C. (2006). Rates of hospitalisation for influenza, respiratory syncytial virus and human metapneumovirus among infants and young children. *Vaccine*, 24(1), 102-108.
43. Simoes, E. A., Sondheimer, H. M., Top Jr, F. H., Meissner, H. C., Welliver, R. C., Kramer, A. A., & Groothuis, J. R. (1998). Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. *The Journal of pediatrics*, 133(4), 492-499.
44. Hall, C. B., Walsh, E. E., Long, C. E., & Schnabel, K. C. (1991). Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *Journal of Infectious Diseases*, 163(4), 693-698.
45. La Vla, W. V., Marks, M. I., & Stutman, H. R. (1992). Respiratory syncytial virus puzzle: clinical features, pathophysiology, treatment, and prevention. *The Journal of pediatrics*, 121(4), 503-510.
46. Thorburn, K., Kerr, S., Taylor, N., & van Saene, H. K. F. (2004). RSV outbreak in a paediatric intensive care unit. *Journal of Hospital Infection*, 57(3), 194-201.
47. Agah, R., Cherry, J. D., Garakian, A. J., & Chapin, M. (1987). Respiratory syncytial virus (RSV) infection rate in personnel caring for children with RSV infections: routine isolation procedure vs routine procedure supplemented by use of masks and goggles. *American Journal of Diseases of Children*, 141(6), 695-697.
48. Leclair, J. M., Freeman, J., Sullivan, B. F., Crowley, C. M., & Goldmann, D. A. (1987). Prevention of nosocomial respiratory syncytial virus infections through compliance with glove and gown isolation precautions. *New England Journal of Medicine*, 317(6), 329-334.
49. Openshaw, P. J. (2002). Potential therapeutic implications of new insights into respiratory syncytial virus disease. *Respiratory Research*, 3, 1-6.
50. Piedra, P. A. (2003). Clinical experience with respiratory syncytial virus vaccines. *The Pediatric infectious disease journal*, 22(2), S94-S99.

51. Shay, D. K. (1979). Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. *Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1997*, 16-22.
52. Resch, B. (2014). Respiratory syncytial virus infection in high-risk infants—an update on palivizumab prophylaxis. *The open microbiology journal*, 8, 71.
53. Jung, J. W. (2011). Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: global data and interim results of Korean RSV-CHD survey. *Korean journal of pediatrics*, 54(5), 192.
54. Altman, C. A., Englund, J. A., Demmler, G., Drescher, K. L., Alexander, M. A., Watrin, C., & Feltes, T. F. (2000). Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatric cardiology*, 21, 433-438.
55. Thompson, P. D., Clarkson, P., & Karas, R. H. (2003). Statin-associated myopathy. *Jama*, 289(13), 1681-1690.
56. Levy, B. T., & Graber, M. A. (1997). Respiratory syncytial virus infection in infants and young children. *J Fam Pract*, 45(6), 473-481.
57. King Jr, J. C. (1997). Community respiratory viruses in individuals with human immunodeficiency virus infection. *The American journal of medicine*, 102(3), 19-24.
58. Meissner, H. C., Welliver, R. C., Chartrand, S. A., Fulton, D. R., Rodriguez, W. J., & Groothuis, J. R. (1996). Prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: consensus opinion on the role of immunoprophylaxis with respiratory syncytial virus hyperimmune globulin. *The Pediatric infectious disease journal*, 15(12), 1059-1068.
59. Carbonell-Estrany, X., Simões, E. A. F., & Dagan, R. (2010). Motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in high-risk children: A randomized controlled noninferiority trial. *Pediatrics*, 125(1), e35-e51.
60. Meissner, H. C., & Groothuis, J. R. (1997). Immunoprophylaxis and the control of RSV disease. *Pediatrics*, 100(2), 260-262.
61. Groothuis, J. R., Levin, M. J., Rodriguez, W., Hall, C. B., Long, C. E., Kim, H. W., ... & Hemming, V. G. (1991). Use of intravenous gamma globulin to

passively immunize high-risk children against respiratory syncytial virus: safety and pharmacokinetics. The RSVIG Study Group. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 35(7), 1469-1473.

62. Chanock, R. M., Parrott, R. H., Connors, M., Collins, P. L., & Murphy, B. R. (1992). Serious respiratory tract disease caused by respiratory syncytial virus: prospects for improved therapy and effective immunization. *Pediatrics*, 90(1), 137-143.

63. Domachowske, J. B., & Rosenberg, H. F. (1999). Respiratory syncytial virus infection: immune response, immunopathogenesis, and treatment. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(2), 298-309.

64. Falsey, A. R., & Walsh, E. E. (1998). Relationship of serum antibody to risk of respiratory syncytial virus infection in elderly adults. *Journal of Infectious Diseases*, 177(2), 463-466.

65. Hemming, V. G., Prince, G. A., Groothuis, J. R., & Siber, G. R. (1995). Hyperimmune globulins in prevention and treatment of respiratory syncytial virus infections. *Clinical microbiology reviews*, 8(1), 22-33.

66. 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(4), 369-374.

67. Blydt-Hansen, T., Subbarao, K., Quenne, P., & McDonald, J. (1999). Recovery of respiratory syncytial virus from stethoscopes by conventional viral culture and polymerase chain reaction. *The Pediatric infectious disease journal*, 18(2), 164-165.

68. Wright, A. L., Taussig, L. M., Ray, C. G., Harrison, H. R., Holberg, C. J., & Group Health Medical Associates. (1989). The Tucson Children's Respiratory Study: II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *American journal of epidemiology*, 129(6), 1232-1246.

69. Reeve, C. A., Whitehall, J. S., Buettner, P. G., Norton, R., Reeve, D. M., & Francis, F. (2006). Predicting respiratory syncytial virus hospitalisation in Australian children. *Journal of paediatrics and child health*, 42(5), 248-252.

70. Meissner, H. C. (2003). Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *The Pediatric infectious disease journal*, 22(2), S40-S45.
71. Fixler, D. E. (1996). Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: a review. *Pediatric cardiology*, 17, 163-168.
72. Joshi, M., & R Tulloh, R. M. (2018). Respiratory virus prophylaxis in congenital heart disease. *Future Cardiology*, 14(5), 417-425.
73. Feltes, T. F. (2003). Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to RSV in young children with congenital heart disease. *Journal of Pediatrics*, 143(4), 532-540.
74. Feltes, T. F., & Sondheimer, H. M. (2007). Palivizumab and the prevention of respiratory syncytial virus illness in pediatric patients with congenital heart disease. *Expert opinion on biological therapy*, 7(9), 1471-1480.
75. Simoes, E. A. (2007). Palivizumab Long-Term Respiratory Outcomes Study Group. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr*, 151, 34-42.
76. Geskey, J. M., & Cyran, S. E. (2012). Managing the morbidity associated with respiratory viral infections in children with congenital heart disease. *International journal of pediatrics*, 2012.
77. Türk neonatoloji derneği palivizumab ile RSV profilaksisi önerileri, 2018.
78. Nair, H., Nokes, D. J., Gessner, B. D., Dherani, M., Madhi, S. A., Singleton, R. J., ... & Campbell, H. (2010). Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 375(9725), 1545-1555.
79. Wright, M., & Piedimonte, G. (2011). Respiratory syncytial virus prevention and therapy: past, present, and future. *Pediatric pulmonology*, 46(4), 324-347.
80. IMpact-RSV Study Group. (1998). Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*, 102(3), 531-537.
81. Mansbach, J. M., & Camargo, C. A. (2009). Respiratory viruses in bronchiolitis and their link to recurrent wheezing and asthma. *Clinics in laboratory medicine*, 29(4), 741-755.

82. Tregoning, J. S., & Schwarze, J. (2010). Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clinical microbiology reviews*, 23(1), 74-98.
83. Bonnet, D., Schmaltz, A. A., & Feltes, T. F. (2005). Infection by the respiratory syncytial virus in infants and young children at high risk. *Cardiology in the Young*, 15(3), 256-265.
84. Cai, W., Buda, S., Schuler, E., Hirve, S., Zhang, W., & Haas, W. (2020). Risk factors for hospitalized respiratory syncytial virus disease and its severe outcomes. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 14(6), 658-670.
85. Frogel, M. (2010). A systematic review of compliance with palivizumab administration for RSV immunoprophylaxis. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 16(1), 46-58.
86. Tosun, Ö. Konjenital Kalp Hastalıklarında Respiratuar Sinsisyal Virus Profilaksisinde Uygulama Protokolünün Hasta Uyumu Üzerine Etkisi ve Klinik Sonuçları. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 50(4), 201-204.
87. Borecka, R., Lauterbach, R., & Helwich, E. (2016). Factors related to compliance with palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV) infection-data from Poland. *Developmental Period Medicine*, 20(3), 181-190.
88. Pignotti, M. S., Indolfi, G., & Donzelli, G. (2004). Factors impacting compliance with palivizumab prophylaxis. *The Pediatric infectious disease journal*, 23(2), 186-187.
89. Krilov, L. R., Masaquel, A. S., Weiner, L. B., Smith, D. M., Wade, S. W., & Mahadevia, P. J. (2014). Partial palivizumab prophylaxis and increased risk of hospitalization due to respiratory syncytial virus in a Medicaid population: a retrospective cohort analysis. *BMC pediatrics*, 14, 1-11.
90. Collins, P. L., & Graham, B. S. (2008). Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis. *Journal of virology*, 82(5), 2040-2055.
91. Köseli E. G., Doğuştan kalp hastalığı olan çocuk hastalarda multiplex polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tanı konulmuş respiratuar sinsityal virüs (RSV) hastalık yükünün retrospektif olarak değerlendirilmesi, (Doctoral dissertation, Sağlık Bilimleri Üniversitesi).

92. Beckhaus, A. A., & Castro-Rodriguez, J. A. (2018). Down syndrome and the risk of severe RSV infection: a meta-analysis. *Pediatrics*, *142*(3).
93. López, C. M., & Silva, L. G. G. (2007, October). Respiratory infections and congenital heart disease: Two seasons of the CIVIC Study. In *Anales de pediatria (Barcelona, Spain: 2003)* (Vol. 67, No. 4, pp. 329-336).
94. Oz-Alcalay, L., Ashkenazi, S., Glatman-Freedman, A., Weisman-Demri, S., Lowenthal, A., & Livni, G. (2019). Hospitalization for respiratory syncytial virus bronchiolitis in the palivizumab prophylaxis era: need for reconsideration of preventive timing and eligibility. *Isr Med Assoc J*, *21*(2), 110-115.
95. Lee, S. H., Hon, K. L., Chiu, W. K., Ting, Y. W., & Lam, S. Y. (2019). Epidemiology of respiratory syncytial virus infection and its effect on children with heart disease in Hong Kong: a multicentre review. *Hong Kong Medical Journal*, *25*(5), 363.
96. Becker, S., & Soukup, J. M. (1999). Airway epithelial cell-induced activation of monocytes and eosinophils in respiratory syncytial viral infection. *Immunobiology*, *201*(1), 88-106.
97. Gill, M. A., Long, K., Kwon, T., Muniz, L., Mejias, A., Connolly, J., ... & Ramilo, O. (2008). Differential recruitment of dendritic cells and monocytes to respiratory mucosal sites in children with influenza virus or respiratory syncytial virus infection. *The Journal of infectious diseases*, *198*(11), 1667-1676.
98. Darren George and Paul Mallery, 2011. IBM SPSS Statistics 19 Step by Step: A Simple Guide and Reference (12th Edition) , Pearson Higher Education.