



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENFEKSİYON BİLİM DALI**

**BURSA İL MERKEZİNDE 2 YAŞ ALTI ÇOCUKLARDA
ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA
RESPIRATUVAR SİNSİTYAL VİRÜS SIKLIĞI,
KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ MALİYETİ**

Dr. Şefika ELMAS BOZDEMİR

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2013



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENFEKSİYON BİLİM DALI**

**BURSA İL MERKEZİNDE 2 YAŞ ALTI ÇOCUKLARDA
ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA
RESPIRATUVAR SİNSİTYAL VİRÜS SIKLIĞI,
KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ MALİYETİ**

Dr. Şefika ELMAS BOZDEMİR

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2013



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENFEKSİYON BİLİM DALI**

**BURSA İL MERKEZİNDE 2 YAŞ ALTI ÇOCUKLARDA
ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA
RESPIRATUVAR SİNSİTYAL VİRÜS SIKLIĞI,
KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ MALİYETİ**

Dr. Şefika ELMAS BOZDEMİR

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mustafa K. HACIMUSTAFAOĞLU

BURSA – 2013

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	45
Bulgular.....	48
Tartışma ve Sonuç.....	86
Kaynaklar.....	107
Kısaltmalar.....	128
Teşekkür.....	129
Özgeçmiş.....	130

ÖZET

Prospektif ve çok merkezli bu çalışmada, Türkiye’de Bursa il merkezinde 0-2 yaş arası alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) nedeniyle hastaneye yatırılan olgularda Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV) epidemiyolojik özellikleri, klinik özellikleri ve maliyet analizinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmada RSV+ ASYE sıklığı %37.9, RSV+ akut bronşiolit sıklığı %41.0, RSV+ pnömoni sıklığı %34.0 olarak bulundu. Bursa il merkezinde ≤ 2 yaş RSV+ ASYE, RSV+ akut bronşiolit ve RSV+ pnömoni nedeniyle yıllık yatış insidanslarımız sırasıyla 7.8/1000, 4.6/1000 ve 3.2/1000 olarak hesaplandı. Bu sonuçlar Türkiye’ye yansıtıldığında, bir yılda ≤ 2 yaşta yaklaşık 453 500 olgunun ASYE nedeniyle hastaneye yatması bekleneceği ve bunların da tahmini olarak 18 800’ünün RSV+ ASYE yatışı olduğu tahmini olarak hesaplandı. Çalışmamızda RSV+ ASYE nedeniyle yatan bir olgunun ortalama yatış direkt tıbbi maliyeti 1 652.2 TL, 910.1 \$ ve 721.0 € olarak hesaplandı. Toplam yatış maliyetleri tüm Türkiye bazında değerlendirildiğinde ise RSV+ ASYE nedeniyle yatış maliyetimizin yılda yaklaşık ortalama 419 658.8 TL, 231 178.7 \$ ve 183 137.1 € olması beklenmektedir. Bu sonuçlara göre RSV enfeksiyonları halen ülkemizde < 2 yaşta ASYE’lerin önemli bir kısmını oluşturmakta ve önemli bir epidemiyolojik ve ekonomik hastalık yüküne neden olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Respiratuvar sinsityal virus, epidemiyoloji, insidans, maliyet, Türkiye.

SUMMARY

In this prospective and multi-centric study, the objective was to evaluate the epidemiological properties, clinical features and cost analysis of Respiratory Syncytial Virus infection in children between 0-2 years hospitalized with lower respiratory tract infection (LRTI) in central Bursa in Turkey. In the study, the RSV+ LRTI frequency was found 37.9%, RSV+ acute bronchiolitis frequency was found 41.0% and RSV+ pneumonia frequency was found 34.0%. The incidences of RSV+ LRTI, RSV+ acute bronchiolitis and RSV+ pneumonia between 0-2 years in Bursa were found 7.8/1000, 4.6/1000 and 3.2/1000, respectively. When these results are projected to Turkey, 453 500 children between 0-2 years are expected to be hospitalized for LRTI and of these children 18 800 are expected to be hospitalized for RSV+ LRTI. In the study direct medical cost of a patient hospitalized for RSV+ LRTI was calculated as average 1 652.2 TL, 910.1 \$ and 721.0 €. When the total hospitalization direct medical costs are projected to Turkey, the direct medical costs of hospitalization of 0-2 years old children was calculated as 419 658.8 TL (231 178.7 \$ and 183 137.1 €). According to these results, RSV+ LRTIs causes a high epidemiologic and economic disease burden.

Key words: Respiratory Syncytial virus, epidemiology, incidence, cost, Turkey.

GİRİŞ

I. Respiratuvar Sinsityal Virus

I.A. Respiratuvar Sinsityal Virus Tarihçesi

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

I.B. Sınıflandırma

RSV, Mononegavirales takımında (order) yer alan 3 aileden biri olan Paramyxoviridae ailesine (family) ait segmentsiz negatif iplikli bir RNA virusudur. Paramyxoviridae ailesi içinde Paramyxovirinae ve Pneumovirinae alt aileleri yer almaktadır.

Paramyxovirinae alt ailesi içinde;

a) Avulavirus: Avian paramyxovirus tip 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ve Newcastle hastalığı virusu

b) Respirovirus: İnsan parainfluenza tip 1 ve 3, sığır parainfluenza virus tip 3

c) Rubulavirus: İnsan Parainfluenza virus Tip 2, 4a ve 4b

d) Morbillivirus: Kızamık virusu, kabakulak virusu bulunur

Pnömovirinea altailesi içinde;

a) Pneumovirus: İnsan respiratuvar sinsityal virus (*RSV*), sığır solunum sinsityal virusu (*BRSV*; bovine respiratory syncytial virus), koyun

solunum sinsityal virusu (ORSV; ovine respiratory syncytial virus), keçi solunum sinsityal virusu (CRSV; caprine respiratory syncytial virus), fare pnömoni virusu (PVM; pneumonia virus of mice) ve hindi rinotrakeit virusu (TRTV; turkey rhinotracheitis virus) bulunur.

b) Metapneumovirus: İnsan metapneumovirusu A ve B bulunur.

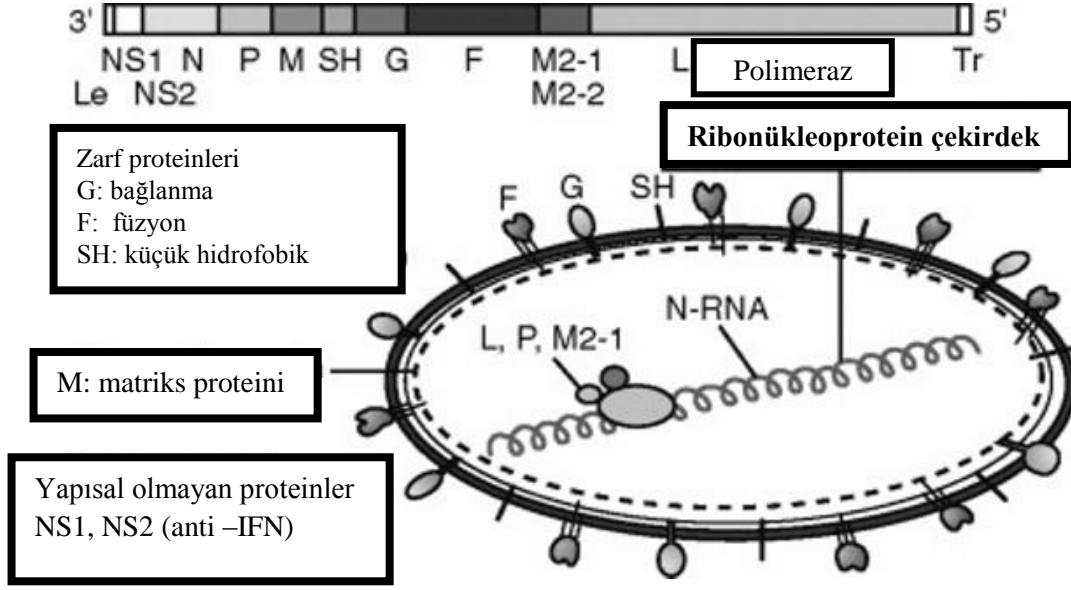
RSV'nin genlerinin sayısı ve dizilişindeki farklılıklar, hemaglütinin ve nörominidaz aktivitesinin olmayışı, antijenik ve morfolojik özellikleri pneumovirüs cinsine dahil edilmesine neden olmuştur (3-5). Paramyxoviridae ailesinin tüm alt aileleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Paramyxoviridae aile üyelerinin şematik sınıflaması

PARAMYXOVİRİDAE					
PARAMYXOVİRİNAE				PNEUMOVİRİNAE	
Avulavirus	Morbilivirus	Rubulovirus	Respirovirus	Pneumovirus	Metapneumovirus
Avian Paramyxovirus tip 1,2,3,4,5,6,7,8,9 Newcastle Hastalığı virusu	Kızamık virusu Kabakulak virusu	İnsan Parainfluenza virusu tip 2, 4a ve 4b	İnsan Parainfluenza virüs tip 1,3 Sığır parainfluenza virüs tip 3	Respiratuvar sinsityal virus A ve B	İnsan Metapneumovirus A ve B

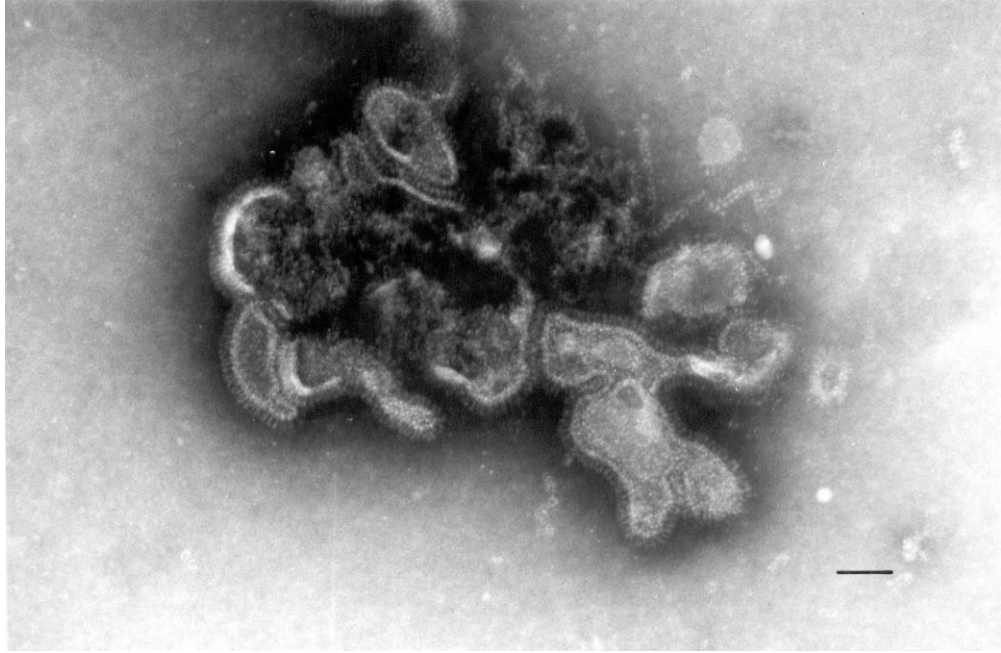
I.C. Virusun Mikrobiyolojik Özellikleri

RSV, segmentsiz, tek zincirli, negatif polariteli 15.2 kilobazlık bir RNA virusu olup lipid yapılı bir zarfın içindeki nükleokapsitten oluşur. Virüsün şematik görünümü Şekil 1'de gösterilmiştir.



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

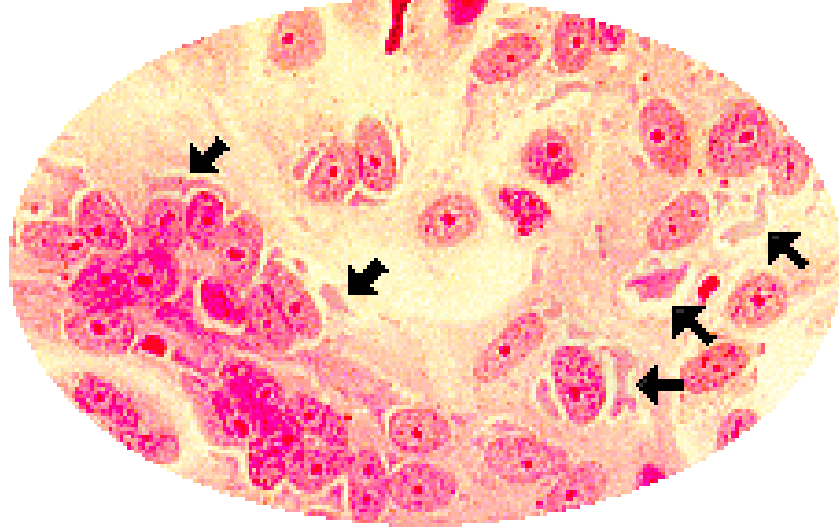
RSV nükleokapsidi simetrik heliks şeklindedir. Helikal çapı 12-15 nm'dir (6). Zarf, konak plazma membranından kaynaklanan lipitten oluşan iki tabakadan meydana gelir. Virüs tarafından kodlanan transmembran yüzey glikoproteinlerini içerir. Viral glikoproteinler hücre yüzeyinde çıkıntılar oluşturarak penetrasyonu sağlarlar. Bu çıkıntılar elektron mikroskopu ile incelendiğinde 11-12 nm uzunluğunda olup birbirlerinden 6-10 nm uzaklıkta buldukları görülür (1,5,6) RSV'nin elektron mikroskopik görünümü Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Respiratuvar sinsityal virusun elektron mikroskopik görüntüsü (bar:100 nm; McNamara PS ve Smyth RL, The pathogenesis of RSV disease in childhood)'dan alınmıştır (7).

Negatif iplikli RNA virusunun polimerazı virion içinde paketlenmiştir. Polimeraz, zarfın permeabilitesinin artması, iyon ve nükleotidlerin eklenmesi ile aktive olabilir. Böylece genomik RNA'nın viral m-RNA'lara transkripsiyonu başlar (3,8). RSV genomu F, G, H, L, M, N, P, M1, M2, SH1 ve SH2 isimleri verilen 11 viral proteini kodlar. (9-11). M2 mRNA M2-1 ve M2-2 proteinlerini kodlar. N nükleokapsit proteinidir. L proteininin RNA bağımlı RNA polimerazın katalitik subuniti, M2-1 transkripsiyon faktörü ve P fosfoproteini bir araya gelerek polimeraz kompleksini oluşturmaktadır. M2-2 RNA sentezinde bir regülatuar faktör, M matris proteinidir. Yapısal olmayan NS1 ve NS2 proteinleri konağın Tip 1 interferonlarının antagonisti özellik gösterirler. F, G ve SH proteinleri transmembran proteinlerini oluşturmaktadır (12). RSV'nin F proteini (füzyon proteini), yapı ve fonksiyon olarak paramiksoviruslerin F proteini ile ilişkilidir. Bu benzerlikten dolayı pneumovirusler, paramiksoviridae ailesi içinde sınıflandırılırlar. F proteini, virusun penetrasyonunu ve sinsityum oluşturmalarını sağlar. Yeterli füzyonun oluşabilmesi için F, G ve SH yüzey proteinlerinin üçünün de birlikte

bulunması gerekir. Diğer paramiksovirüslere benzer şekilde F proteini viral zarfın konak hücre membranına penetrasyonu ile enfeksiyonu başlatır. Enfekte olmamış hücrelerle enfekte hücrelerin füzyonunu da sağlayarak karakteristik sinsityum oluşumu meydana gelir (2,6,13) Sinsityum oluşumu Şekil 3’de gösterilmiştir.



Şekil 3. RSVun hücre kültüründe karakteristik sinsityum oluşturması. Courtesy of Linda Stannard, University of Cape Town, SA’dan alınmıştır (9).

G proteini (bağlanma, tutunma proteini), glikoprotein yapısında olup virusun hücreye bağlanmasından sorumludur. Nötralize antikorların oluşumuna yol açan antijenler arasında yer alır. G proteinin eriyebilir formunun serbest kalışının, konakta bağışıklığı başlatabileceği üzerinde durulmaktadır. RSVnin G proteinine karşı spesifik antikorlar, virusun hücreye adsorbsiyonunu önler. G proteini, tip II glikoprotein yapısındadır. Bu iki F ve G major glikolize yüzey proteini virusun etkinliği ve patogenezinde önemli rol oynar (2,6,14). RSV, A ve B olarak bilinen iki major antijenik gruba ayrılır. Bu iki grup arasındaki antijenik ve aminoasit farklılıklarının en büyük sorumlusu G glikoproteinidir. Bu proteinlerin antijenik varyasyonları, RSV enfeksiyonlarının patogenezi ve epidemiyolojisinde etkilere yol açabilmektedir (14,15). Nötralizan epitoplara taşımaları nedeniyle F ve G glikoproteinleri nötralizan antikorların oluşmasını sağlayarak RSV’ye karşı immun cevabı oluştururlar. Böylece, F ve G proteinlerine karşı hazırlanmış monoklonal ve poliklonal antikorlar ile virüs nötralize edilebilir (16,17). F proteinleri daha çok çapraz reaksiyon veren antikorları meydana getirirken, G

proteinine karşı oluşan antikor cevabı daha çok gruba spesifiktir (15,17,18). SH ufak hidrofobik proteininin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. İntegral bir membran proteini olarak, penetrasyon, soyunma ya da virion morfogenezinden sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (6). N proteini, ana nükleokapsid proteinidir. Genomik RNA'ya sıkıca bağlıdır. L proteininin viral RNA'ya bağlı RNA polimeraz olduğuna inanılır. P ve L proteinleri transkripsiyon ve replikasyonda önem taşır. L proteini çok büyük (250 kDa) ve nispeten hidrofobiktir. Büyük oluşunun nedeni nükleokapsitte yer almasındandır (6,19). P proteini, ana viral fosfoproteindir ve N proteininin nükleokapsit oluşturmaya katkıda bulunurken, L proteininin de nükleokapsit içindeki stabilitesini sağlar. Çoğu nonsegmente RNA virüslerinde tek matriks M proteini vardır. Pneumovirüsler, iki matriks proteini içermeleri açısından (M1 ve M2) bir istisnadırlar. M1 proteini, muhtemelen nükleokapsit ve zarf arasındaki ilişkiyi sağlar. M2 ise pneumoviruslere özeldir ve fonksiyonu henüz bilinmemektedir (6). NS1 ve NS2 proteinleri, yapısal olmayan proteinler olarak kabul edilirler. Çünkü saf olarak elde edilmiş olan virionlarda çok az miktarda tayin edilirler. Yalnızca enfekte hücrelerde bulunurlar. Fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda NS1 and NS2'nin A549 hücrelerinde ve insan makrofajlarında alpha/beta interferon (IFN- α/β) indüksiyonunu ve sinyalizasyonu engelledikleri gösterilmiştir (20-23).

I.D. Virusun Antijenik Subtipleri

Günümüzde farklı araştırmacılar, RSVun yapısal proteinlerine karşı monoklonal antikorlar kullanarak virusun Subtip A ve Subtip B olmak üzere iki majör antijenik alt grubunu tanımlamışlardır. Bu bulgu, aşı gelişimi ve hızlı tanıda monoklonal antikorların kullanımı için RSV immünolojisinin anlaşılmasında çok önemlidir (24). Subtip A ve B arasında glikoprotein F, G, P ve N açısından belirgin farklılıklar mevcuttur. Subtip A ve B arasında özellikle glikoprotein G bakımından çok çarpıcı antijenik farklılık saptanmıştır (16). A ve B suşları arasındaki G proteini aminoasit homolojisi %53, ancak antijenik benzerlik ise yalnızca %5 olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle G proteini Subtip A ve B ayırımında kullanılan antijen tayin testlerinde kullanılabilen iyi bir antijendir (25,26). F proteini aminoasit homolojisi ise iki grup arasında iyi korunmuş olup, F proteinine karşı gelişen nötralizan

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

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

I.E. Virusun Dirençliliği

RSV, sıcaklık ve pH değişikliklerine hassas bir virüstür. Enfektivitesi 55°C'de 5 dakikada %10'a düşerken, 37°C'de bir saat stabil olup 24 saat sonra enfektivitesi %10'a iner. Keza enfektivitesi 25°C'de 48. saatin sonunda %10'a düşerken, +4°C'de 7. günün sonunda %1'e düşer (30). Yavaş dondurulma virusun derin dondurucuya konularak saatler içinde donmasının sağlanmasıdır. Yavaş çözülme ise yine virusun derin dondurucudan çıkarıldıktan sonra oda havasında çözülmeye bırakılması olarak tanımlanır. Yavaş dondurma ve çözülmeye de duyarlı olan virüs -30°C'de yavaşça dondurulup çözülmeye bırakılırsa enfektivitesinin tamamını kaybeder (31). Virüs -65°C'de yavaş dondurulduğunda enfektivitesi 0.5 log azalmaktadır. RSV asit pH'da dayanıksızdır ve optimal pH 7.5'tur (32). Virüs; eter, kloroform ve çeşitli deterjanlarla (%0.1'lik sodyum deoksikolat, sodyum dodesil sülfat ve triton X-100) çabuk inaktive olur (30). RSV gliserin ya da

sükroz eklenmiş alkol-kuru buz karışımı içinde hızlı dondurma işlemi uygulanarak saklanabilir. *RSV*'ün canlılığı ortamın nem oranı ile de ilişkilidir. Hastanın solunum yolu salgılarında bulunan *RSV*, oda sıcaklığında gözeneksiz yüzeylerde (masa, steteskop, v.b.) 3-30 saat canlı kalırken, gözenekli yüzeylerde (giysi, kağıt v.b.) canlı kalma süresi 1 saatten kısadır. Ellerde de *RSV*'ün enfektivitesi kişiden kişiye değişmekle beraber genellikle 1 saatten kısadır (33).

I.F. Hücre Kültüründe ve Hayvanlarda Üreme

RSV, çeşitli insan ve hayvan hücrelerinde ürer. HEp-2, HeLa ve A549 hücreleri virusun tayininde ve üretilmesinde uygun hücrelerdir. Seri üretim sırasında hücre kültürleri, *RSV*'ye duyarlılıklarını yitirebilirler ve karakteristik sinsityum oluşumunun azalması nedeniyle sitopatik etki görülmeyebilir (34). *RSV*'nin replikasyonu ve sinsitya formasyonu için kültür media ortamının glutamin ve kalsiyum içermesi gerekir. Duyarlı heteroploid hücre kültürlerinden *RSV*'nin ilk izolasyonu sırasında karakteristik sitopatik etkinin göstergesi olan sinsitya formasyonu 3-5 gün içinde ortaya çıkar. Hücre kültürlerine adapte *RSV* nesli 10-12 saat içinde çoğalmasına rağmen sinsitya formasyonu yaklaşık 24 saate kadar gecikebilmektedir. *RSV* enfektivitesini, saklama ve pürifikasyon sırasında hızla kaybeder. Bu kayıp magnezyum sülfat gibi stabilize edici ajanlar kullanılarak kısmen önenebilir (1,35).

RSV ile enfekte şempanzelerde solunum yolu hastalığı genellikle sadece üst solunum yolu hastalığı şeklinde gelişir, alt solunum yolları tutulmaz (1). Deneysel çalışmalar sırasında formalinle inaktive aşı uygulaması ile Cebus ve Afrika yeşil maymun türlerinde pnömoni ve akciğer patolojisi oluşturulmuştur (1). *RSV* ile enfekte edilen gelincik yavrularının üst ve alt solunum yollarında histopatolojik değişiklikler geliştiği bildirilmektedir. Benzer şekilde dağ sıçanı, şempanze, baboon, cebus maymun, rhesus maymun, gelincik, kobay, pamuk sıçanı ve farelerin solunum yollarına doğrudan *RSV* verilerek bu hayvanlar deneysel olarak enfekte edilmiş, ancak *RSV*'ye karşı insanlardakine benzer duyarlılık yalnızca şempanzelerde tesbit edilmiştir (1).

I.G. Epidemiyoloji

RSV tüm dünyada bebek ve küçük çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan başlıca viral solunum sistemi patojenlerinden biridir (36,37). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre *RSV*'ün tüm dünyadaki hastalık yükü yaklaşık yılda 64 milyon vaka ve *RSV*'e bağlı yıllık ölüm sayısı 160 000 olarak tahmin edilmektedir (38). Çocuklarda yıllık 120 000 hastane yatışına neden olmakta ve bu sıklık giderek artmaktadır (8,39,40). 1980-1996 yılları arasında yürütülen bir çalışmada *RSV*'ün tüm dünyada <5 yaş çocuklarda 34 milyon akut alt solunum yolu enfeksiyonu epizotuna ve 3.4 milyon hastane yatışına neden olduğu tahmin bildirilmektedir (10). ABD'de yaklaşık olarak yıllık 51000-82000 hastane yatışına ve yine yaklaşık olarak 300-600 milyon dolar maliyete neden olmaktadır (11,41-43).

RSV dünyanın her yerinde mevsimsel salgınlara yol açabilir. Kuzey yarımkürede Kasım -Nisan ayları arasında görülüp, özellikle Ocak ve Şubat'ta pik insidans gösterirken, güney yarımkürede Mayıs-Eylül ayları arasında görülüp, Mayıs, Haziran ve Temmuz aylarında pik insidans gösterir. Tropikal iklimlerde salgınlar genellikle yağmur mevsiminde görülmekte olup, ılıman iklimlerdeki kadar ağır seyretmemekte ancak yılın 8 ayı boyunca *RSV* enfeksiyonları görülebilmektedir (44-46). *RSV* ile primer enfeksiyon genellikle 2 yaş altındaki çocuklarda ortaya çıkar, bebeklerin 2/3'ü yaşamın ilk yılında enfekte olur, %95'i 2 yaşına kadar seropozitif hale gelir ve erişkinlerin %100'ünde seropozitiflik saptanır (47,48).

Prematüre bebekler, bronkopulmoner displazililer, konjenital veya kazanılmış immün yetmezliği olanlar, hematolojik malignitesi olan çocuklar, kemik iliği ve organ transplantasyonu yapılanlar, kistik fibrozisli çocuklar, evde oksijen tedavisi alan hastalar ve nörolojik ve metabolik problemi olan çocuklar *RSV* için yüksek risk taşırlar. Konjenital immün yetmezliği olanlarda, *RSV* enfeksiyonunun uzun ve ağır seyretmesi mortalite nedeni olabilir (15,16,49-51). Daha önceden sağlıklı olup hastaneye yatışı gerektiren bebeklerde mortalite %0.5-1 iken, prematüre ve altta yatan akciğer hastalığı olan bebeklerde mortalite %3-5 ve ciddi kardiyak bozukluğu olanlarda mortalite %3-33 olarak bildirilmektedir (52-61). Konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde pulmoner hipertansiyonun eşlik etmesi halinde mortalite oranı

yaklaşık iki kat artmaktadır (15,16,49-51). *RSV* için yüksek risk oluşturan diğer durumlar arasında; erkek cinsiyet, 6 aylıktan küçük olma, gestasyonel yaşın 35 haftadan küçük olması (prematürelilik), anne sütü almama, anneden geçen antikörlerin düşük düzeyde olması, *RSV* mevsiminin ilk yarısında doğmak, günlük bakım yetersizliği, düşük sosyoekonomik durum, beslenme yetersizliği, kalabalık yaşam koşulları, sigara dumanına maruziyet (pasif içicilik) ve bakıcı tarafından yetiştirilme, çevrede kardiyopulmoner hastalığı olan erişkin varlığı, endüstrileşmiş çevre koşulları ve 2500 metre rakımın üzerinde yaşamak sayılabilir (15,49,62-69).

Büyük çocuk ve yetişkinlerde *RSV* enfeksiyonu daha nadir görülür ve genellikle “soğuk algınlığı” semptomları ile karakterizedir. *RSV* enfeksiyonu çocukluk çağının erken hastalığı olduğundan büyük çocuk ve yetişkinlerdeki formu reenfeksiyon şeklindedir. Bebekler de ilk yılda değişik semptomlarla reenfeksiyon tablosunda gelebilir. Reenfeksiyon konağın tam oluşmayan antikor yanıtından kaynaklanmaktadır (70,71).

RSV'nin bilinen tek rezervuarı insanlardır. Gözeneksiz yüzeylerde 24 saate kadar uzun süre canlı kalabilen *RSV* solunum yolu sekresyonları ile bulaşır (45). Geçiş yakın temas ve büyük damlacıklar veya fomitler aracılığıyla gerçekleşir (33,45). Burun ve konjunktival mukozaya virusun inokülasyonu sık rastlanan bir bulaş yoludur (72). *RSV*'ün yayılımını önlemede dikkatli el hijyeni, temas ve damlacık izolasyon önlemlerinin alınması, önlük, eldiven, maske ve gözlük kullanılması önerilir (8,40,73)

I.H. Patogenez

İnkübasyon süresi 2-8 gün; ortalama 4-6 gün olmasına rağmen sağlıklı çocuklarda bile viral saçılmanın 3 haftaya kadar uzayabildiği gösterilmiştir (69,70). Virusun bulaşması burun ve gözden olur. Ağızdan bulaşma nadiren görülür. Hastalığın başlangıcında virüs nazofarenkste replike olur ve ufak bebeklerde nazal sekresyonun mililitresinde 10^6 doku kültürü enfeksiyon dozu (TCID) 50 olacak titreye ulaşır. Erişkin gönüllülerde de bu titreye yakın düzey saptanmıştır. *RSV*'ün etken olduğu ASYE'lu bebekler hastanede yattıkları süre boyunca izlenmişlerdir ve bebeklerin virusu yaymaya bazen 3 hafta kadar devam ettikleri görülmüştür. Hastalığın ağırlığı ile virüs atılımı arasında kolerasyon vardır (35,72). Virüs solunum yolu epitelinin tümü boyunca yayılır. Virusun üst solunum yolundan alt solunum yoluna yayılımı

yan yana hücrelerin intrasitoplazmik köprüleri aracılığıyla gerçekleşir. (6). Başka olası bir mekanizma da, enfeksiyonun alt solunum yoluna makrofajların göçü yoluyla taşınmasıdır. Alt solunum yoluna yayılan virüs bronşiolit ve pnömoniye yol açar. Bebeklerin ve çocukların enfeksiyonu sırasında, viremi tanımlanmamıştır ancak *RSV* antijeni bu tür enfekte kişilerin dolaşımlarındaki mononükleer lökositlerinde tayin edilmiştir. Virusun in vivo olarak mononükleer hücrelerde ve makrofajlarda düşük titrede çoğaldığı gösterilmiştir. Enfekte bebeklerin dolaşımlarında saptandığı bildirilen viral antijenlerin önemi açık değildir ve üzerinde incelemelere gereksinim vardır (6,72).

Alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) belirtileri, burun akıntısını takiben 1-3 gün içinde başlar. Bu dönemde virüs bronş ve bronşiolle yayılır. Otopsi çalışmalarında fatal *RSV* pnömonisinde *RSV* antijeninin olguların bronşiyollerinde çok miktarda bulunduğu saptanırken, fatal *RSV* bronşioliti olgularında ise az miktarda bulunduğu saptanmıştır. Bu çalışmada antijenin derin tabakalara penetre olmadığı ve respiratuar epitelin yüzeyel tabakalarına sınırlı kaldığı gösterilmiştir. Bağışıklığı yetersiz olan bebek ve erişkinlerde fatal *RSV* enfeksiyonları tanımlanmıştır. Bu olgularda görülen major patolojik bulgular peribronşiyolar mononükleer infiltrasyon, küçük havayolları epitelinde nekroz, lümende tıkanıklık, hiperinflasyon ve atelektazidir (74-77). Ölen olgularda ayrıca virusun solunum yolunun dışına da yayıldığı ve böbrek, karaciğer ve miyokard gibi diğer organların da tutulduğu gözlenmiştir (6,73).

Bazı çalışmalarda klinik iyileşme olduğu halde üst solunum yolundan virüs atılımının devam ettiği saptanmıştır. Bazı araştırmacılara göre ise sekretuar antikor oluştuğu zaman; ki bu genellikle klinik iyileşmeye denk düşmektedir, virüs atılımı sonlanır. Sağlam hücresel bağışıklık *RSV* enfeksiyonunun sonlandırılmasında ana rolü oynamaktadır. Ciddi bağışıklık yetersizliği olan hastalar virüsle persistan enfekte olurlar. Konjenital bir hastalığı, AIDS ya da immünoşüpresif ilaçlarla tedavi sonucunda bağışıklık yetersizliği olanlarda bu gözlenir. *RSV* bronşiyolitli infantların havayollarındaki inflamasyon üst ve alt solunum yollarında yoğun nötrofil istilasıyla kendini göstermektedir (78-81). Bu istilanın sonucunda nötrofil ürünleri olan myeloperoksidaz ve nötrofil elastaz havayollarına salınır (81). Nötrofil göçü enfekte inflamatuvar hücrelerce salınan interlökin-8 ve diğer sitokinler

aracılığıyla gerçekleşir (81,82). Lökotrien salınımı olmuyor gibi görünmektedir (81). Ancak akut bronşiyolitli infantların havayollarında lökotrien inhibitörlerinden serbest nötrofil elastaz bol miktarda bulunmaktadır ve bu, havayollarındaki proteaz aktivitesinin çoğundan sorumludur (81,82). Bu hücrelerin virusun klirensinde rolü olup olmadığı açık değildir. Bir dizi çalışmada, viral titrelerin en şiddetli semptomlar başlamadan önce düştüğü görülmüş ve dolayısıyla hastalar semptomatik olduğunda antiviral tedaviden ziyade inflamasyon kontrolü gerektiği fikri öne sürülmüştür (83).

Bebeklerde ciddi *RSV* enfeksiyonuna bağlı patoloji, diğer solunum yolu viruslarından kaynaklanan bronşiolit ve pnömoniye benzer. *RSV* enfeksiyonu sırasında nekroz, bronşiyoller epitelin proliferasyonu ve silyalı epitel hücrelerinin harabiyeti vardır. Lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan peribronşiyoller infiltrat ve mukozal epitel hücrelerinin arasında lenfosit migrasyonu vardır. Submukozal doku ödemlidir. Mukus sekresyonu çok boldur. Bu ufak bronşiyollerin tıkanmasına ve distal hava yollarının kollapsına ya da amfizemine yol açar. Pnömoni olgularında alveoller arası duvar mononükleer hücre infiltrasyonuna bağlı olarak kalınlaşır ve alveoller sıvı ile dolar (4,6). Patolojik değişiklikler hem viral sitopatik etkiye, hem de konağın immün yanıtına bağlıdır. Konağın *RSV*'ün respiratuar sistemde replikasyonunu sınırlama ve elimine etme kapasitesi, hastalığın şiddetini düzenler. *RSV* enfeksiyonuna karşı hücresel ve hümoral immün yanıtlar enfeksiyondan iyileşmede önemli olmasına rağmen, patogeneizde ve geç sekellerde de rol oynayabilir (8,48,84,85).

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

I.H.a. *RSV* spesifik IgE'nin rolü:

RSV'ün neden olduğu bronşiyolitten sonra %22-76 oranında tekrarlayan wheezing atakları görülmektedir (48). *RSV* enfeksiyonu ile wheezing ilişkisi bazı hastalarda *RSV* ile enfekte hücrelerin IgE ile kaplı olması nedeniyle araştırılmıştır. Wheezingli bebeklerin nazofaringeal sekresyonlarında *RSV* spesifik IgE %45 oranında saptanırken, wheezingli olmayanlarda hiç saptanmamıştır (86). Ayrıca pik *RSV* titresi, hastalığın şiddetinin objektif bir göstergesi olan hipoksinin şiddetiyle korele bulunmuştur (48,86).

I.H.b. Zararlı hücresel immün yanıtın rolü:

Astımlı hastalar alevlenmeler sırasında T lenfosit aktivasyon belirtileri gösterirler ve T helper 2 (Th2) sitokinleri olan IL-4 ve IL-5 salınımı artarak IgE yapımı ve eozinofili artar. Astımlı hastaların T helper 1 (Th1) sitokini olan interferon- γ yapımları ise yoktur veya çok düşüktür. Yapılan bir çalışma sonucunda bronşiolitin hücresel immünitenin aktivasyonunu izlediği, wheezingin bir Th-2 yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (87). İnsan ve farelerde glikoprotein G'yi (*RSV* tutunma proteini) tanıyan *RSV*-spesifik T helper hücreler, Th 2 CD4 pozitif hücrelerdir. Bu hücreler primer olarak IL-4, IL-5, IL-10 yaparlar. Interferon- γ yapımları ise çok azdır veya hiç yoktur. Etkili bir antiviral yanıt ise, Th-1 tipi bir yanıt ve efektif bir sitotoksik T hücre popülasyonunun varlığını gerektirir. Bundan dolayı glikoprotein G'yi tanıyan CD4 pozitif Th-2 hücrelerinin aktive olduğu bir durumda wheezing ortaya çıkmaktadır. Th-2 T hücre popülasyonları, hem fiziksel temas sağlayarak, (CD40/CD40 ligand karşılıklı ilişkisi) hem de IL-4 yapımı yoluyla B hücrelerinin IgE yapımını sağlar. Yani *RSV* ile enfeksiyon, *RSV*'e karşı Th-2 yanıtının bir sonucu olarak *RSV*-spesifik IgE yapımını indüklemektedir (86,87). Bu iyi ortaya konmuş mekanizmalara göre; *RSV* enfeksiyonu ile birlikte ve enfeksiyonun sonrasında ortaya çıkan wheezing, Th-2 tipi hücresel immün yanıtla ilişkili iken, *RSV*'e karşı immünitenin gelişmesi ve enfeksiyondan iyileşme büyük oranda, F glikoprotein -spesifik sitotoksik T lenfositlerin aracılık ettiği hücresel immün yanıtı bağlıdır (1,48).

I.H.c. Lökotrien C4'ün (LC4) rolü:

RSV ile oluşan ASYE'larında LC4'ün rolü de araştırılmıştır. LC4 astımda hava yolu hiperreaktivitesinde major rol oynayan potent bir düz kas konstriktörü ve mukus yapımı uyarıcısı olan kimyasal bir medyatördür. LC4, *RSV* bronşiolitli bebeklerin nazofaringeal sekresyonlarında, *RSV* üst solunum yolu enfeksiyonu olanlarıkinden daha fazla oranda ve miktarda bulunmuştur. LC4, *RSV*-IgE yanıtı olanlarda, olmayanlardan daha fazla oranda bulunmuş ve LC4 konsantrasyonları, *RSV*-IgE yanıtı ile direk olarak korelasyon göstermiştir (48).

I.H.d Alveolar makrofajların rolü:

Son yıllarda epitel hücrelerinin dışında makrofajların da *RSV* enfeksiyonu için hedef olduğu ve lokal immün yanıtı düzenleme kapasitesine

sahip çeşitli sitokinler ve mediatörleri salgıladıkları gösterilmiştir. In vivo çalışmalarda makrofajların da RSV ile enfekte olduğu, enfeksiyöz virüsü çoğalttığı ve klas II HLA-D2, IL-1 β ve TNF- α proteinlerini birlikte eksprese ettiği, böylece akciğer immün yanıtını ve RSV'nin neden olduğu doku hasarını düzenlediği gösterilmiştir. Makrofajlar virüs enfeksiyonunu ve virüslerin replikasyonunu çeşitli mekanizmalarla sınırlayabilir. RSV enfekte alveolar makrofajlar ile yapılan in vitro çalışmalarda, efektör hücrelerin toplanması ve virüse karşı hücresele direnci değiştirme kapasitesine sahip antiviral sitokinlerin yapımının esas savunma mekanizması olduğu sonucuna varılmıştır. RSV hücreden hücreye sinsitya formasyonu yoluyla yayılma kapasitesiyle, hücre dışı alanda inaktivasyondan kurtulabilir (85).

I.H.e. Epiteyal hücrelerin rolü:

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

baskılayıcı moleküller olarak dikkat çekmekte ve antiviral aktiviteleri araştırılmaktadır (88).

I.H.f. RSV nin akciğerde kronik olarak kalması ve kronik hava yolu enflamasyonunu uyarması:

Bronşiolit sonrası gelişen wheezingin nedeni olarak ileri sürülen diğer bir mekanizmadır. Kobaylarda inokülasyondan 60 gün sonra *RSV* genomik RNA ve proteininin akciğerde bulunduğu ve bunun histopatolojik olarak bronşioler nötrofil infiltrasyonunun daha fazla olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (89).

I.H.g. Sürfaktanın rolü: Akut bronşiolitli bebeklerin bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında surfaktan protein-A (SP-A) ve desatüre fosfotidil kolin (DSPC) düşük bulunmuş ve sürfaktan eksikliği veya disfonksiyonunun havayolu obstrüksiyonunu arttıracığı ileri sürülmüştür. Bronşiolitte bronkodilatatör tedaviye yanıtın her zaman iyi olmaması ve prematüre bebeklerde hastalığın daha ağır seyretmesinin de bu görüşü desteklediği düşünülmüştür. Sürfaktanın alveoler sağlamlık üzerindeki iyi bilinen etkilerine ek olarak, küçük havayollarının sağlamlığını da etkilediğine dair kanıtlar vardır. Bronşiolitte sürfaktan anormalliklerinin ortaya konması, mekanik ventilasyon gerektiren ağır olgularda sürfaktan tedavisinin bir yararı olup olmayacağını belirlemede önemlidir ve bu konuda yapılan araştırmalarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir (90).

I.I. Bağışıklık

RSV enfeksiyonuna karşı doğal olarak kazanılan immünite tam değildir. Rekürren enfeksiyonlar sıktır. Fakat primer enfeksiyondan sonra, şiddetli ASYE nadiren oluşur (91). Yetişkinler de *RSV* enfeksiyonuna karşı tam bağışıklığa sahip değildir. Erişkinlerde *RSV* enfeksiyonunun kliniği genellikle soğuk algınlığı veya üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) şeklindedir. Büyük çocukların tümü ve yetişkinler *RSV*'a karşı nötralizan antikorlara sahiptir, bu yaş gruplarında geçirilen enfeksiyon reenfeksiyon şeklindedir (92,93). Çocuklarda en az bir yıl ara ile tekrarlayan *RSV* enfeksiyonlarında hangi subgrupla olursa olsun ikinci enfeksiyon klinik olarak çok şiddetli olmadığı gibi, diğer subgrupla gelişebilecek enfeksiyona karşı da bir dereceye kadar koruma sağlamaktadır (94). Primer enfeksiyon sırasında oluşan nötralizan antikorların titresi ile reenfeksiyona karşı hassasiyet

arasında ilişki yoktur. Bu antikolar kısa süreli olmaları nedeni ile reenfeksiyona karşı koruma sağlamazlar (95,96). Nötralizan antikor titreleri genellikle akut hastalığın başlangıcından itibaren 10. günde artmaya başlar, 20-30. günlerde pik seviyeye ulaşır. Reenfeksiyonlarda titrenin daha erken dönemde artmasına ek olarak pik seviyeye ulaşma da daha hızlıdır. *RSV* enfeksiyonlu bireylerde, özellikle de bebeklerde reenfeksiyonlar sırasında %40 oranında nötralizan antikolarda titre artışı görülmez. Bebeklerde anneden geçen antikolar enfeksiyona karşı tam koruma sağlamasalar da anneden geçen antikoların çok yüksek seviyede olması, bebekleri ağır *RSV* enfeksiyonlarına karşı koruyabilmektedir (97,98). Bir çalışmada maternal antikor seviyesinin 20 RU/ml düzeyinin üzerinde olması *RSV* enfeksiyonundan koruyucu cut-off değer olarak bildirilmiştir (99). *RSV* enfeksiyonu Sitotoksik T hücrelerinin aracılık ettiği korunma kısa sürelidir. *RSV*'a karşı oluşan sekretuar antikolar muhtemelen solunum yollarından virusun eliminasyonunda baskın rol oynar. Alt solunum sisteminin *RSV* enfeksiyonlarına karşı korunmasında serum antikolarının yüksek seviyeleri rol oynarken, üst solunum sisteminin korunmasında lokal immünite daha önemlidir. Çünkü virüs mukozal yüzeyde hücreden hücreye yayılır (6,92). Hayvan çalışmalarında serum antikorunun, üst solunum yolunda viral replikasyonu önlemediği gösterilmiştir. Altı aylıktan küçük bebeklerin çoğunda *RSV* enfeksiyonunu takiben anti-*RSV* IgA antikor gelişir ve IgA yapma kapasitesi yaşla artar. *RSV* IgA nazal antikorunun, *RSV* enfeksiyonunun başlamasını önlediğini düşündüren veriler vardır ve *RSV* IgA'nın gelişmesinin, virusun solunum sisteminden kaybolması ile eş zamanlı olduğu gösterilmiştir. Ancak IgA eksikliği olan hastalarda *RSV* enfeksiyonunun şiddeti ve insidansının fazla olmaması, *RSV* IgA'nın viral yayılımı azaltmasına rağmen *RSV* enfeksiyonunda çok önemli olmadığını düşündürmektedir (84,91). *RSV* ile enfekte çocukların salgılarında özgül IgM, IgG, IgE antikolarının varlığı da gösterilmiştir. IgM, erken ortaya çıkıp kaybolurken IgG daha geç oluşur. Küçük çocukların F ve G proteinlerine karşı oluşan salgısal ve serum antikor yanıtları benzerdir. Küçük bebeklerde ise antikor yanıtı daha düşük olup özellikle G proteinine karşı daha da düşüktür. IgA ve IgE yanıtı, F proteini ile ilişkilidir (1). *RSV* enfeksiyonlarında oluşan IgE sınıfı antikoların çok fazla miktarda olduğu durumların hışıltılı

solunum ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Alt solunum yolu enfeksiyonu ve hışıltılı solunumu olan *RSV* ile enfekte çocukların % 45'inde nazofaringeal sekresyonlarda *RSV* spesifik IgE tespit edilmiştir (95). Enfeksiyona karşı hücrel immünite hem hastalığın patogeneğinde, hem de başlamış olan enfeksiyonun durdurulmasında ve iyileşmede önemlidir. Humoral immünite ise reeneksiyonların önlenmesi ve şiddetinin azaltılmasında önemlidir (84,100).

I.J. Respiratuvar Sinsityal Virüs ve Astım İlişkisi

RSV ye bağlı ASYE sonrasında kalıcı hışıltı ve atopik astım gelişimi uzun zamanlardan beri tartışmalı bir konudur. Nedensellik açısından bakıldığında; *RSV* enfeksiyonu çocukların alt solunum yollarında uzun süreli bir değişime yol açarak astım gelişim riskini mi ortaya çıkarmaktadır, yoksa *RSV* enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış olması altta yatan astım gibi geri dönüşlü bir hava yolu hastalığının erken bulgusu olarak mı karşımıza çıkmaktadır, ayırım henüz net yapılamamıştır (101). Önceleri yapılan çalışmalarda akut bronşiyolitli hastalardaki veya ailelerindeki atopik bünye; hışıltının geç çocukluk kalıcılığıyla anlamlı ilişkili bulunmuşken son zamanlardaki çalışmalar böyle bir ilişkinin olmadığını desteklemektedir (102). Akut bronşiyolitlerin %50'sinde hışıltı tekrarlamaktadır. Akut bronşiyolitte hışıltı tekrarını veya kalıcılığını arttıran bazı risk faktörleri vardır. Bunlardan bazıları aynı zamanda astım için de risk faktörleridir. Bunların varlığı daha sonraki morbiditede (tekrarlama, kalıcılık, astıma dönüş gibi) artış riskini oluşturur. Bu risk faktörleri; kalabalık çevrede yaşama, pasif sigara içimi, erkek cinsiyet, ailede astım öyküsü, bronşiyolit atağı esnasında nazofaringeal sekresyonda anti-*RSV* IgE ve eozinofilik katyonik protein (ECP) artışıdır (101). Epidemiyolojik çalışmalarda *RSV* enfeksiyonu sonrası astım gelişimi, yaşanan *RSV* enfeksiyonunun şiddeti ile alakalı bulunmuş olup, hastaneye yatış gereken olgularda 4.5-5.5 yaşlarında astım gelişme riskinin 2.8 kat arttığı bildirilmektedir (103).

Bazı çalışmalarda total serum IgE titresini ve periferik kan eozinofil sayılarının akut bronşiyolit sonrası tekrarlamalar için prediktif değerinin olabileceği bildirilmiştir. İlk *RSV* bronşiyolit atağında *RSV* IgE yüksek olan bebeklerde tekrarlayan hışıltı daha fazla görülmüş ve bunun bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (102,103). Astım patogeneğinde önemli rol oynayan

ECP, *RSV* ve non-*RSV* üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında araştırılmıştır. *RSV* bronşiyolitinde nazofarengeal ECP konsantrasyonları; non-*RSV* solunum yolu enfeksiyonlarından ve *RSV* bronşiyolit dışı pnömonilerden daha yüksek saptanmıştır (104,105). Başka bir çalışmada *RSV* enfeksiyonlu ve astımlı çocuklarda nazofarengeal sekresyon ve kanda ECP düzeyi bakılmış, astımda daha fazla olmakla beraber her iki grupta da nazofarengeal ECP düzeyinin kontrol olgularına göre daha yüksek olduğu, kan ECP düzeyinin ise olgular arasında farklılık göstermediği gözlenmiştir. Nazofarengeal artmış ECP konsantrasyonunun *RSV* bronşiyolitinde solunum yollarında gelişen eozinofil degranülasyonunun bir sonucu olduğu ve astım gelişiminde önemli rolü olabileceği öne sürülmüştür (106). Daha önceden RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted protein) olarak bilinen CCL5 (chemokine [C-C motif] ligand 5), eozinofiller, alerjik reaksiyonlarla ilişkili T lenfositler için bir β -kemokin yani kemoatraktandır (107). Önceki çalışmalarda insan trakeal epitel hücrelerinde CCL5 ekspresyon ve transkripsiyonunun *RSV* ile in vitro indüklenebildiği gösterilmiştir. Bacharier LB. ve ark. (108) Amerika'da *RSV* enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi verilen 206 infantı 7. yaşına kadar takip ettikleri çalışmada, olguların %92'sinin 3 yaşından önce en az bir defa daha hışıltı atağı geçirdikleri, bunların da sadece %27'sinin 3 yaşından sonra hışıltı atağı geçirmeden kaldıkları ve neredeyde yarıya yakın olgunun (%48) 7 yaşından önce hekim tarafından astım tanısı aldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada 7 yaşına kadar astım tanısı almış bulunan olgularda *RSV* dışı risk faktörleri değerlendirildiğinde maternal astım öyküsü, köpek alerjenlerine maruz kalma, üst hava yollarında CCL5 düzeyinin yüksek olması ve tekrarlayan hışıltı atakları artmış astım riskiyle ilişkili bulunurken, beyaz etnik köken, uzun doğum boyu ve kreşe/anaokuluna devam etmenin riski azalttığı gösterilmiştir. Olguların *RSV* epizotlarının ağırlığı ile ilişkili faktörler değerlendirildiğinde hekim tanılı astım ile sadece CCL5 düzeyinin ilişkili bulunduğu, yatış süresi, O₂ satürasyonu, Pa Ac grafisinde hipraerasyon/opasite varlığı, eozinofil sayısı, total IgE düzeyi gibi parametrelerin ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (108). Wu ve ark. (109) 1995-2000 yılları arasında doğan 95 310 çocuğu 5 yıl süreyle izledikleri çalışmada, kış aylarındaki viral enfeksiyonların pik yaptığı dönemde bebek yaşının <121

gün olmasının astım gelişme riskini %29 arttırdığını bildirdiler. Simoes ve ark. (110) palivizumab profilaksisi uygulanan ve *RSV* enfeksiyonu geçirmeyen 191 preterm bebek ile palivizumab profilaksisi almamış 76'sı *RSV* enfeksiyonu nedeniyle hastane yatışı olan ve 154'ü *RSV* enfeksiyonu geçirmemiş toplam 230 preterm bebeği ortalama 19 aylıktan itibaren 24 ay izledikleri çalışmada, palivizumab profilaksisinin tekrarlayan hışıltı ataklarını önlediğini bildirdiler. Jartti ve ark. (111) çalışmasında sütçocuğunda geçirilen rhinovirus bronşiolitin tekrarlayan hışıltı atakları ile ilişkisinin *RSV* bronşioliti ile olan ilişkiden daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca sütçocukluğunda geçirilen *RSV* dışı bronşiolitler sonrası astım riskinin *RSV* bronşioliti sonrası astım riskinden yüksek olması da bu bulguları desteklemektedir.

Sonuç olarak, *RSV*'nin astım etyolojisindeki rolü hakkında pek çok farklı yorum mevcut olup, tartışmaların açıklığa kavuşması için yeni araştırmalara ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

I.K. Tanı

I.K.a. Klinik Tanı

Virüslerin çoğu benzer klinik belirtilere yol açtığından sadece fizik muayene ile *RSV* enfeksiyonu tanısının kesin konulması mümkün değildir. *RSV* klinik tanısı sıklıkla çocuğun yaşı, varolan özellikle bronşiolit şeklindeki klinik tablo ve Ulusal veya Uluslararası CDC tarafından bildirilen *RSV* mevsimi süresince gelişmesine dayanarak konmaktadır (112). Özellikle altı aydan küçük bebeklerde *RSV* mevsiminde gelişen tüm bronşiolit veya bronkopnömoni vakalarında *RSV* enfeksiyonundan şüphelenilmelidir. Çünkü altı aydan küçük bebeklerde bronşiolite en fazla sebep olan virüs *RSV*'dir. *RSV*'ün ayırıcı tanısında parainfluenza virüslerinden özellikle parainfluenza tip 3, adenovirüsler ve *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonları düşünülmelidir. İmmün yetmezliği olan çocuklarda *Pneumocystis carinii* enfeksiyonunun belirtileri ile karışabileceği de göz ardı edilmemelidir. *RSV*'ün bazen bakteri nedenli pnömonilerden ayırımı yapılamayabilir. Bunun yanında çevresel allerjenlerin neden olduğu veya yabancı cisim aspirasyonuna bağlı olarak gelişen bronkospastik hastalık da *RSV* ayırıcı tanısında düşünülmelidir (6). Bronşiolitin ayırıcı tanısında, yabancı cisim aspirasyonu, akut astım atağı, anafilaksi, krup, bakteriyel bronkopnömoni, salisilat zehirlenmesi,

bronkopulmoner displazi, konjenital kalp ve akciğer hastalıkları, kistik fibrozis, kardiyak yetmezlik, H tipi trakeoözofageal fistül, primer silyer diskinezi, gastroözofageal reflü, trakeomalazi, bronkomalazi, vasküler ringler yer almaktadır (6,113,114).

I.K.b. Laboratuvar Tanısı

*RSV*e bağlı *ASVE* olan çocuklarda tanı, klinik ve epidemiyolojik bulgular temel alınarak konulur. Ancak kesin tanı, hastaların solunum yollarından alınan örneklerden hücre kültürü ve shell-vial testleri ile virusun izolasyonu ile veya Direkt Floresan Test (DFT) ve Enzym-linked Immunosorbent Assay (ELISA) gibi hızlı tanı testleri kullanılarak virusun antijen yapısının gösterilmesi ile konulmaktadır (14). Ayrıca *RSV* genomunun saptandığı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile de virusun direkt tanısı mümkündür (19,114). Bunlarla beraber *RSV* antijenlerine karşı oluşan antikor yanıtı; nötralizasyon testi (Nt), KBD, ELISA ve Indirekt Floresan Test (IFT) gibi serolojik testlerle gösterilir (19). *RSV* sadece solunum yolu kaynaklı doku ve salgılarda bulunur. Bu nedenle enfeksiyonun etyolojik tanısı için materyal olarak; burun, boğaz ya da nazofaringeal sürüntü örnekleri veya yüksek oranda virüs içeren burun yıkama suyu alınmalıdır. Serolojik tanı için hastalığın başlangıcında ve bundan 2 hafta sonra olmak üzere iki kez kan alınır. Ayrıca burun yıkama suyunda IgA da aranabilir (19).

I.K.b1. Hücre Kültürü

Hücre kültüründe izolasyon, viral enfeksiyonların tanısında "altın standart" olarak tanımlanan en duyarlı ve en özgül yöntemdir. Hücre kültürü için kullanılacak örneğin uygun bölgeden ve zamanında alınması gerekir. Çoğu solunum sistemi enfeksiyonu etkeni virüs kısa sürede atılır. Buna bağlı olarak örnek, hastalığın erken döneminde özellikle ilk 72 saat içinde alınmalıdır. Bakteri ve mantar enfeksiyonlarından farklı olarak, viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında alt solunum yolu örneklerine gereksinim yoktur. En uygun örnek, nazofarenksten sonda kullanılarak aspirasyonla alınmış örnektir. Çocukta bağışıklık yetersizliği söz konusu ise bronkoalveolar lavaj sıvısı alınması da önerilir. Örnek, özel transport besiyerinde ve buz üzerinde mümkün olduğunca çabuk laboratuvara gönderilmelidir. Özellikle *RSV* izolasyonu için örneğin hiç bekletilmeden

hücre kültürüne ekilmesi gerekmektedir. Hemen ekilemiyorsa 24 saat 2-8° C'de bekletilebilir. Daha uzun süre bekletmeler için -70°C'de dondurulması, tekrarlayan dondurup çözme işlemlerinden kaçınılması gerekmektedir (115,116).

RSV nispeten dayanıksız bir virüs olup özellikle ısı ve pH değişikliklerine oldukça duyarlıdır. Bu yüzden alınan örnekler taşıma besiyeri içinde ve +4°C'de mümkün olduğu kadar kısa sürede laboratuvara ulaştırılıp hücre kültürüne inoküle edilmelidir. İnsan larinks epitelyal karsinoma (Hep-2) hücre kültürleri *RSV*'un üretilmesi için en duyarlı hücre kültürü olup serviks epiteli karsinoması hücre kültürü (HeLa) ve Afrika yeşil maymun böbrek hücre kültürü (Vero) de kullanılabilir. Ancak bunlar Hep-2 hücreleri kadar duyarlı değildir. Virusun karakteristiği olan sinsityum oluşumu ise en iyi Hep-2 hücre kültüründe izlenmektedir (1,3,35).

Hücre kültürü tipinin yanında; hücre tabakasının yoğunluğunun, kullanılan besiyerinin, virusun yapısının ve enfeksiyonun çeşidinin optimal üreme ve sinsityum oluşumunda etkileri vardır. Örneğin Hep-2 hücre kültüründe kalsiyumun varlığına bağlı olarak füzyon proteini miktarında artma olur, buna bağlı olarak da sinsityum oluşumunda uyarılma gözlenir (5,6). Aynı şekilde *RSV*'ün üretilmesi için kullanılan besiyerinde glutamin bulunması halinde virusun üremesinin ve sitopatik etkisinin (CPE) optimal olduğu görülmüştür (6). Hücre tabakasının yoğunluğu %50-75 olduğunda örneğin inokülasyonu yapılmalı ve kültür 33-37° C'de inkübe edilmelidir. *RSV*'de karakteristik CPE genelde 3-7 gün içerisinde oluşur. *RSV* için karakteristik CPE, füzyona uğramış çok nükleuslu dev hücreler ile geniş sinsityumlar ve sitoplazma içinde eozinofilik granüllerin varlığı şeklinde özetlenebilir (92). Farklı *RSV* suşları hücre kültüründe farklı hızlarda ürer ve sitopatik etki oluşturur. Genellikle B alt grubundan virüsler daha zor ürer ve karakteristik sinsityumu oluşturmayabilir. *RSV*'ün karakteristik sitopatik etkisini görebilmek için kullanılan hücreler genç olmalı ve örnek ekilirken hücreler çok sıkışık olmamalıdır. Hücrelerin üst üste binmiş oluşu karakteristik sitopatik etki oluşumunu engelleyebilir. Üst solunum yolundan virusun izolasyonu, yeni enfeksiyonu gösterir, çünkü bu bölgeden atılım genellikle hastalık başladıktan en çok 10-14 gün sonraya kadar devam eder (6,117).

I.K.b2. Santrifüj ile kültür (Shell-Vial) yöntemi

İçinde RSV'ün de yer aldığı bazı virüslerin tanısında kullanılan bir çeşit hızlı hücre kültürü yöntemidir. İçinde lamel bulunan tüpe hücre süspansiyonu ile hastadan alınan örnek birlikte konulur, sonra düşük hızda santrifüj yapılır ve 24-48 saat inkübe edilir. İnkübasyon sonrası lamel üzerindeki hücre tabakası RSV ile enfekte ise fluorescein isothiosyonata bağlı özgül anti-serum ile boyanıp boyanmadığına göre floresan mikroskopla bakılarak tanısı konulabilir. RSV'ün tanısında shell-vial kullanımı kültürün duyarlılığını az da olsa artırır ve virüs izolasyonunun hızlanmasını sağlar (118,119)

I.K.b3. Viral antijen tayini

RSV tanısında antijen saptama testleri canlı olmayan virüsleri saptayabilirler, kültüre göre daha hızlı sonuç verirler ve maliyet oranları kültürden daha düşüktür (120). Hızlı tanı hastane enfeksiyonlarının önlenmesi, spesifik antiviral tedavi kullanımına rehberlik etmesi, gereksiz antibiyotik kullanımını önlemesi açısından faydalıdır. Ayrıca son yıllarda hızlanan aşı çalışmaları için de epidemiyolojik bilgi toplanmasını sağlamaktadır (100). Viral antijen tayin yöntemleri ile sonuçlar 30 dakika ile 3 saat içinde çıkar. Antijen tayini için virusun izolasyonu gerekli olmaması uzun inkübasyon gereksinimini ortadan kaldırır. Yöntem virusun çoğaltılmasına dayanmadığı için örneğin transportu ve işlemi virüs izolasyonu kadar kritik değildir. Virüs inaktive olduğu halde viral antijenler halen tayin edilebilirler. Viral antijen testlerinin ana dezavantajı, bu yöntemlerin virüs izolasyonu kadar duyarlı olmayışıdır. Çeşitli viral antijenlerin tayininde kullanılan yöntemlerin duyarlılığı birbirine eşit değildir. Yapılan testin metoduna ve tayin edilmeye çalışılan virüse bağlıdır. Hemen hiçbiri hücre kültüründe virüs izolasyonu ile karşılaştırıldığında %100 duyarlı olarak bildirilmemiştir. Ancak monoklonal antikorların kullanıma girmesiyle çoğu viral antijen tayin eden yöntem özgül sonuçlar vermektedir. Viral antijen tayin yöntemlerinin dezavantajlarından birisi de, sadece aranan virüs ya da virüsleri saptayabilmesidir. Yani hekimin şüphelendiği virüsü bildirmesine gereksinim vardır. Oysa uygun hücre kültürlerinde, çeşitli virüsler üretilebilir. Viral antijen tayini ile eğer klinisyen doğru virüsten şüphelenmemiş ise viral enfeksiyonların tanısı atlanabilir. Viral antijen tayini için kullanılan testler;

indirekt/direkt floresan antikor, enzim immün assay ve immünokromatografik yöntemleridir (100,120).

I.K.b3a. Indirekt floresan antikor (IFA) ve direkt floresan antikor (DFA)

Bu testler respiratuar sekresyon örneklerinin bir lama yayılıp tesbit edildikten sonra indirekt veya direkt floresan antikor boya ile boyanıp floresan mikroskopla değerlendirilmesine dayanır. 1985'den beri monoklonal anti-RSV antikorlarının kullanımı ile de DFA testi hızlı tanıda standart test haline gelmiştir. RSV ile enfekte epitel hücrelerinin sitoplazmalarında büyük, inklüzyon benzeri cisimciklerin görülmesi pozitif sonuç olarak değerlendirilir. IFA tekniği ile antijen tayini hızlı ve kolay olmasına rağmen sonuçların subjektif değerlendirilmesi dezavantajdır. Testin pozitif saptanabilmesi için örneklerin yeterli miktarda nazofarengeal aspirat içermesi de bir diğer dezavantajını oluşturur. RSV antijenlerinin IFA ve EIA yöntemleri ile çocuklarda saptanması viral yük ile doğru orantılıdır. Pozitif sonuç için canlı virüs gerekli olmadığından duyarlılığı kültürden yüksektir. Poliklonal ve monoklonal antikorları yüksek sensitivite ile saptayabilen hem direkt hem de indirekt IFA yöntemlerin sensitivitesi genel olarak %80-90, monoklonal antikorlar için ise %95-100 olarak bildirilmektedir (121). Özgünlüğü de yüksektir ancak, kullanılan antiserum veya monoklonal antikorun kalitesine ve sonuçları değerlendiren kişinin floresan mikroskopi deneyimine bağlıdır (120,122).

I.K.B3b. Enzim immün assay (EIA) yöntemleri

RSV antijeninin saptanmasında son yıllarda EIA teknikleri immün floresan antikor boyama tekniklerinin yerini almaktadır. Kantitatif solid faz ya da kalitatif membran EIA kitleri kullanılır. Solid faz EIA, anti-RSV antikoruna ile kaplı solid bir desteğin RSV antijenini yakalaması esasına dayanır ve sonuçlar spektrofotometre ile kantitatif olarak okunur. Membran EIA ise hasta başı test olarak geliştirilen daha basit ve spektrofotometri gerektirmeyen bir yöntemdir. Respiratuar sekresyon örneği bir membrandan geçirildikten sonra üzerine anti-RSV antikoruna eklenir. Örnekte RSV antijeni var ise renk değişikliği olur ve pozitif sonuç olarak değerlendirilir. EIA yöntemleri ile çok sayıda örnek aynı zamanda değerlendirilebilir. Solid faz EIA'lerde sonuçlar objektif spektrofotometre ile okunur, DFA gibi hem canlı hem cansız virusun

antijenini saptayabilir, ancak deneyimli personel ve floresan mikroskop gerektirmez (120,122).

I.K.b3c. İmmünokromatografik yöntem

İmmünokromatografik yöntemde ise, testi uygulayan kişinin bu konuda uzman olması gerekmez, deneyimli olmaya, özel laboratuvar koşullarına ve ekipmana ihtiyaç yoktur. Kolay ulaşılabilir, uygulanabilir ve ekonomik oluşu avantajları arasındadır. 15 dakika gibi kısa bir sürede, pratik şekilde test uygulanabilmektedir. *RSV* antijenlerini solid fazda saptayabilen hazır pek çok ELİSA kiti mevcuttur. ELİSA yöntemi yorumunun objektif olması, direkt immünfloresandan daha hızlı, daha basit ve daha çok sayıdaki örneğin birlikte incelenmesine olanak sağlaması yönünden avantajlıdır. Diğer virüslerin antijenleri ile çarpaz reaksiyon gözlenmez. Bu testin duyarlılığı %85-95, özgüllüğü %95-99 arasında değişmektedir. Dezavantajları ise sensitivitesinin düşük olması, “gri zon” adı altında belirsiz sonuçlar vererek daha vakit alıcı ELİSA tekniklerinin kullanılmasını gerektirebilmesidir (123).

Bu yöntem, nazofaringeal aspirasyon ve sürüntü örneklerinde *RSV* füzyon proteininin kalitatif olarak saptanmasına dayanır. *RSV* test şeridi, koloidal altın partiküllerine konjuge olmuş *RSV*e özgü monoklonal antikor içerir. Ayrıca şeridin test bölgesinde de hareketsizleştirilmiş poliklonal antikorlar bulunur. Eğer nazofaringeal örneklerde *RSV* antijeni mevcut ise bu antijen koloidal altın partikülleri ile konjuge monoklonal antikorlar ile antijen-antikor kompleksi oluşturur. Bu antijen-antikor kompleksi test şeridi üzerinde hareketsizleştirilmiş antikorlara doğru hareket eder. Bu bölgede oluşan pembe-mor çizgilenme testin pozitif olduğunu gösterir. Geriye kalan konjugat da test şeridi üzerinde kontrol bölgesi adı verilen ikinci bir antikor bölgesine doğru aynı şekilde pembe-mor çizgilenme oluşturacak şekilde hareket eder. Bu ikinci çizgilenmenin olması testin uygun şekilde çalıştığının göstergesidir (123).

RSV tanısında kültür ve hızlı antijen testlerinden birinin birlikte kullanılması önerilmektedir. Böylece canlı olmayan virüslerin saptanabilmesiyle yanlış negatif sonuçlar azalır ve kültür sayesinde diğer respiratuar virüslerin de saptanabilmesi sağlanır. Ancak güvenilir DFA olanakları olan laboratuvarlarda bu testle pozitif sonuç alındığında kültüre gerek kalmayabilir ve sadece *RSV* antijeni (-) olan klinik örneklerin kültürünün

yapılmasıyla iki yöntemin üstün olan yönleri birleştirilmiş olur. Hücre kültürü olanakları ve DFA deneyimi olmayan küçük laboratuvarlarda hızlı tanı amacıyla EIA yönteminin güvenilir olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (120,122).

I.K.b4. Polimeraz zincir reaksiyonu

RNA viruslarının nükleik asit dizinlerinin amplifikasyonuna dayanan yöntemde *RSV* RNA'sı ters transkripsiyonla komplementer DNA ya dönüştürüldükten sonra PCR ile amplifiye edilir. Teorik olarak bu metodla 24 saat içinde bir virüs tayin edilebilmektedir. Gerçek zamanlı (RT-PCR) PCR kullanıldığında virusun miktarı da belirlenebilir (124). *RSV* genomunun, F glikoproteininin F1subünitesini kodlayan bölgesine özgü oligonükleotid primerleri kullanılarak geliştirilmiş tekniğin duyarlılığı yüksek, özgüllüğü ise düşüktür. Yeni geliştirilmiş multipleks PCR metodu ile aynı anda birden fazla virus tayini yapılabilmektedir. Bu teknikte çoklu primerler kullanılarak farklı virusların değişik floresan ışık dalgalarında aynı anda farklı görülmesine dayanır. PCR metodu deneyimli teknisyen gerektirmemesi, kısa sürede sonuç vermesi ve duyarlılığının yüksek olması nedeniyle faydalı bir metoddur. Ancak yöntemin kontaminasyona elverişli olması ve aletlerinin pahalı olması da dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır (125).

I.K.b5. Serolojik testler

Serolojik yöntemlerde akut ve konvelesan dönemde alınmış çift serum örneğine ihtiyaç olması bu yöntemi zaman alıcı hale getirmektedir. Antikorları ölçmek için kullanılan serolojik yöntemler arasında nötralizasyon, hemagglütinasyon inhibisyon, kompleman fiksasyon ve ELİSA (enzim immunsorbent assay) yöntemleri sayılabilir. Kompleman fiksasyon yöntemi ile antikor tayini diğer yöntemlere göre nispeten az duyarlıdır. *RSV* spesifik Ig G titresinde >4 kat artış olması tanı koydurucudur ve bazal bir serum titresi mevcut olduğunda yöntemin duyarlılığı $\geq 90\%$ a ulaşmaktadır. Ancak seroloji yöntemi retrospektif bir tanı yöntemi olmaktan çok öte gidememektedir (126). IFA, EIA, nötralizasyon, kompleman fiksasyon yöntemleri ile semptomların başlangıcından 5-8 gün sonra *RSV* Ig M kanda saptanabilir ve haftalarca pozitif kalabilir. Bu nedenle de hastalığın erken döneminde özellikle küçük bebeklerin kanlarında antikor saptanamayabilir. Ayrıca yaşamın ilk ayında varolan maternal *RSV* Ig G karmaşık çapraz bağlanma sonucu yanlış

pozitifliklere neden olabilir. *RSV* Ig M tayini ile %3-71 gibi geniş bir aralıkta tanı konabildiği bildirilmektedir. Meurman O. ve ark. (127) çalışmasında semptomların başlangıcından sonraki 10-20 gün arasında *RSV* IgM %73 oranında pozitif saptanmış olup, bazı hastalarda antikor oluşumu 20. günde bile saptanamaz iken bazı olgularda antikorların ömrünün 68. güne kadar bile uzayabildiği bildirilmiştir. Welliver RC. ve ark. (128) çalışmasında *RSV* IgM 1-3 ay arası bebeklerde %13, 3-6 aylık bebeklerde %50, 6-12 aylık bebeklerde %71 olarak bildirilmiş olup, yaşla *RSV* IgM saptanmasının arttığına dikkat çekilmiştir.

Tablo 2. *RSV* tanısında kullanılan yöntemlerin avantaj ve dezavantajlarının değerlendirilmesi

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

I.L. Klinik

Bir sütçocuğunun *RSV* ile ilk karşılaşması hemen her zaman semptomatik olmasına rağmen, bu semptomlar hafif burun akıntısı ile karakterize nezleden ağır solunum sıkıntısı ile seyreden bronşiolit ve pnömoniye kadar değişken olabilir. Altı aylıktan önce primer *RSV* enfeksiyonu geçiren çocukların %45'inin bronşiolit ve pnömoni tablosuna

sahip oldukları, 2-5 yaş arası *RSV* enfeksiyonu geçiren çocuklarda ise bronşiolit ve pnömoni tablosunun sadece olguların %5'inde görüldüğü bildirilmiştir (129-131).

RSV'ün yol açtığı pnömoni ve bronşioliti ayırmak zordur ve birçok bebekte iki klinik sendrom birlikte içiçedir. Wheezing, ronküsler, raller ve akciğer grafisinde infiltrasyon her ikisinde de bulunabilir. İnfiltrasyon bronşiolitte atelektaziye, pnömonide enflamasyona bağlıdır ancak bunlar genellikle ayrılamaz. *RSV* enfeksiyonlu bebekler, influenza enfeksiyonlularla kıyaslandığında daha çok ASYE belirtisi ancak daha az ateş bulgusu gösterirler (100). Farklı çalışmalarda 2 yaş hatta 5 yaş altı pnömoni olgularının %5-40'ında, bronşiyolitlerin ise %50-90'ında etken olarak *RSV* saptanmaktadır (6). *RSV*'e bağlı ASYE'lerinde akciğer grafisinde çeşitli bulgular olabilir, en tipik olan interstisiyel infiltrasyon ve havalanma fazlalığıdır. *RSV* enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan bebeklerin %50'den fazlasının akciğer grafilerinde havalanma fazlalığı bulunur ve buna genellikle peribronşial kalınlaşma eşlik eder. Ancak %15 olguda havalanma fazlalığı tek başınadır, %20-25 olguda ise konsolidasyon bulunabilir. Sıklıkla sağ üst veya orta lobda yamalı atelektazi vardır. Plevral efüzyon çok nadir gelişir. Havalanma fazlalığı ve sağ üst veya orta lobda atelektazi olması *RSV* enfeksiyonunu düşündürmesine rağmen diğer virüsler veya bakterilerle olan enfeksiyondan radyolojik ayrımı yapılamaz (132) .

Rutin (hemogram, biyokimya, CRP gibi) laboratuvar testleri tanıda yetersizdir. Beyaz küre sayısı normal veya hafif/orta yüksek, periferik yayma çoğunlukla lenfosit hakimiyetinde olup, bazen akut strese bağlı olarak sola kayma da görülebilmektedir (46,91,100). İki aylıktan küçük bebeklerde, prematürelde, özellikle pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği konjenital kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi (BPD), kistik fibroz gibi kronik kardiyopulmoner hastalığı olanlarda, konjenital, akkiz ya da kemoterapinin indüklediği immün yetmezliği olanlarda, kemik iliği ve solid organ transplant alıcılarında *RSV* ile şiddetli hastalık gelişebilir. Risk grubunu oluşturan bu hastalarda *RSV* enfeksiyonlarının mortalite ve morbiditesi yüksektir (46,100).

Yaşamın ilk 2-4 haftasında *RSV* enfeksiyonu nadirdir. Bu dönemdeki *RSV* enfeksiyonunun azlığı bebeklerin çevre ile iletişiminin sınırlı olması ve

maternal antikorların yüksek düzeyde varlığı ile açıklanabilir. Ancak yenidoğandaki *RSV* enfeksiyonunun bulgularının silik olması tanıda gecikmeye ve mortaliteye neden olabilir (133,134).

Altı haftalıktan küçük bebeklerde alt solunum sistemi belirtileri hafif veya şiddetli olabilir, fakat sistemik belirtiler hakimdir ve apne riski belirgindir. Bu bebeklerin çoğu hafif ateş, irritabilite, letarji, emmeme gibi belirtilerle bronşiolit veya pnömoni tanısından çok, sepsis ön tanısı ile yatırılırlar. *RSV* bebeklerin % 10-20'sinde, yenidoğanların % 35'inde apneye neden olur. Özellikle uyku apnesi süresi ve sıklığını artırır (46,100).

RSV, bronşiolit ve bronkopnömoni etkeni olmasının yanında farenjit, konjunktivit, laringotrakeit (krup), akut otitis media nedeni de olabilir. Krup, *RSV* enfeksiyonlarında çok sık görülmeyen bir klinik tablo olup tüm krup vakalarının %4'ünden azında neden *RSV*'dir. Primer *RSV* enfeksiyonları veya *RSV* reenfeksiyonları sırasında akut otitis media da görülebilir. Otitis media oluşumunda rol oynayan iki mekanizmadan birincisi orta kulağın direk enfeksiyonu ikincisi de üstaki tüp disfonksiyonunun kolaylaşmasıdır. *RSV* enfeksiyonlu çocukların %75'inde orta kulak sıvısında *RSV* saptanmıştır. *RSV* orta kulak sıvısında tek başına veya bakteriyel patojenle birlikte izole edilebilir. Bakteriyel patojenle birlikte *RSV* koenfeksiyonu, otit belirtilerinin uzamasına ve antibiyotik tedavisine yanıtın yetersiz olmasına neden olabilir (91,110).

Yetişkin ve büyük çocuklarda görülen enfeksiyonlar genellikle tekrarlayan karakterde olup üst solunum yolu enfeksiyonu ve bazen de trakeobronşit şeklindedir. Genellikle erişkinlerin %15 gibi küçük bir bölümünde enfeksiyon asemptomatiktir. Yetişkinlerde her ne kadar soğuk algınlığı gibi davranırsa da daha ağır ve uzun sürelidir. Ayrıca immün yetmezliği olanlarda, hematolojik malignitesi bulunanlarda ve transplantasyon yapılan yetişkinlerde de ağır *RSV* enfeksiyonları görülür. Yaşlı bakım evlerinde salgınlar bildirilmiştir (4,6,92).

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

ilişkili bulunmuştur. Nadiren gövde ve/veya yüzde ekzantem ve küçük peteşiler de bildirilmiştir (91).

I.M. Tedavi

I.M.a. Destek tedavisi

RSV ile oluşan ASYE'lerinin tedavisinde destekleyici tedavi çok önemlidir ve hastaların çoğunda tek başına yeterlidir. Hipoksik olan bebeklere nemli oksijen verilmesi, beslenme gücünü ve takipne nedeniyle olan kayıpların dikkate alınarak IV yolla hidrasyonun sağlanması önemlidir. Bebeğin başının 10-30 derece destekli olacak şekilde yatırılması daha rahat soluk alıp vermesini sağlar. Buhar tedavisi onaylanmamıştır ve refleks bronkospazmı uyarabilir (1,46).

I.M.b. Bronkodilatatör tedavi

RSV bronşioliti küçük havayollarında artan dirence bağlı gelişen hava hapsi ve wheezing nedeniyle astıma benzerlik gösterir. Bu nedenle de astımdaki geri dönüşlü havayolu düz kas konstriksiyonunu tedavi etmede kullanılan pekçok ilaç *RSV* enfeksiyonunun tedavisinde de denenmiştir. Nebulize veya oral albuterol ve salbutamol (β adrenerjik reseptör agonistleri), nebulize ipatropium bromide (antikolinergik aerosol), nebulize metaprolol (β 1 adreno reseptör agonisti) kullanılan çeşitli bronkodilatatörlerdir. En çok tercih edilenler albuterol ve salbutamoldür. Ancak, albuterol gibi β 2 adreno reseptör agonistleri ile yapılan tedaviler sadece ılımlı ve kısa süreli bir klinik düzelleme sağlarlar (135). Rasemik epinefrinle respiratuvar distreste azalma sağlansa da yatış süresine olumlu etkisi gösterilememiştir (136). Epinefrinin hem α hem β adrenerjik etkisi olmasına rağmen, etkisinin sempatik sinir sisteminde α adreno reseptör stimülasyonu sonucu mukozal ödemde azalma ve havayolu çapında artış sağlayarak olduğu düşünülmektedir (137). Çok küçük bebeklerde β -adrenerjik reseptörlerin ve hava yollarındaki düz kasların azlığı nedeniyle β agonistlerin etkili olmayacağı düşünülmektedir. Ancak, yenidoğanlar dahil çok küçük bebeklerde bu ilaçların etkili olduğunun gözlenmesi nedeniyle bu görüş terkedilmiştir.

Bronkodilatatörlerin kullanımı ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalarda klinik skorlar (wheezing, takipne, oksijenizasyon, ekspiryum uzunluğu) ve pulmoner fonksiyonda belirgin iyileşmenin olduğu, bazılarında bu skorlardaki iyileşmenin sadece ilacın verilmesinden sonra kısa

sürelili olduğu bildirilmiş olmasına rağmen, herhangi bir yararının olmadığını veya prognozu kötü yönde etkilediğini bildiren çalışmalar da vardır. Genel olarak; wheezingi olan hastalara β agonist ajanların aerosol olarak uygulanması sonucu, solunum sıkıntısında, wheezingde, ekspiryum uzunluğu ve ronküslerde azalma ve oksijen satürasyonunda düzelme ile yanıt alınıyorsa tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (29,91,110). Hartling ve ark. (138) yaptıkları metaanalizde yatan olgularda adrenalin, salbutamol ve steroidlerin birlikte kullanılmasının plaseboya göre kıyaslandığında RSV enfeksiyonunun klinik ağırlık skorlaması üzerine kısıtlı etkisi olduğu gösterilmesine rağmen, hiçbirinin yatış süresi üzerine anlamlı faydalı etkisi olduğu gösterilememiştir. Del Vecchio ve ark. (139) RSV bronşioliti tanısıyla yatan 11-90 günlük 316 matür bebekteki çalışmasında albuterolün semptomların süresine ve hastanede yatış süresi üzerine olumlu etkisi olmadığı, aksine O₂ ihtiyacının süresini arttırarak hastanede kalış süresinin uzamasına neden olduğu gösterilmiştir. Anil ve ark. (140) tek başına normal salin ile nebulize salbutamol-normal salin arasında ve epinefrin-normal salin ile %3'lük salin arasında hiçbir fark olmadığını bildirdiler. Klinik sonuçlar arasındaki tutarsızlıklar, RSV bronşiolitinin reversibl düz kas konstriksiyonundan çok dökülen epitel hücreleri ve mukus içeriğinin artışıının da katkıda bulunduğu küçük çaplı bronşiollerin içinde gelişen sabit aşırı dirence bağlıdır. Tabi ki, bronkodilatör tedavi yanıtlarının farklı sonuçlar vermesinin bir diğer nedeni de ocuk hastalarda akciğer fonksiyonlarının yeterince ölçülememesidir (141,142). Bu faktörlerin değerlendirildiği eksiksiz çalışmalarla RSV tedavisinde etkili çözümler üretilebilir.

I.M.c. Steroid tedavisi

Pekçok araştırıcı tarafından antienflamatuar tedavi amaçlı sıkça kullanılmasına rağmen, onlarca yatan ve ayaktan hasta klinik çalışması, steroidlerin tek başına hiçbir yararının olmadığını göstermiştir (143). Prednizolonun sistemik ve flutikazon, budesonid ve deoksiribonükleaz l'in topikal kullanımlarının etkisiz olduğu görülmüştür (144-147). Deksametazonun intravenöz (iv) uygulanmasının etkisi çok az olmasına rağmen, inhalen formunun hastane yatış süresinde kısaltmaya neden olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (148,149). Bentur ve ark. (149) ift-kör plasebo kontrollü çalışmasında inhale dexametazonun vaka ve kontrol grubu

arasında klinik skor, O2 satürasyonları yönünden anlamlı fark yaratmadığı, prematüre doğan bebeklerde hastanede kalış süresinde anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (6.5±1.7 güne karşı 9.1±1.9 gün, p= 0.018). Somers ve ark. (150) çift-kör plasebo kontrollü çalışmasında ağır RSV ASYE nedeniyle ventilatöre bağlanan 3-12 aylık bebeklerde iv. deksametazon uygulamasının olguların ve kontrol grubunun trakeal aspiratlarında ölçülen proinflamatuvar 25 sitokinde (IL-6, IL-7, IL-8, IL-13, IL-15, eotaksin, MIP-1 gibi) tutarlı düzeyler sağlamadığı görülmüş ve glikokortikoidlerin RSV bronşiolitinde etkili olmamasında bu tutarsız düzeylerin etkili olduğu yorumu yapılmıştır.

Son yıllarda ağır RSV enfeksiyonlarında immün reaksiyonların aşırılığında çok yetersizliğinin rol oynadığı bildirilmektedir (151-153). Steroidlerin bronşiolitli bebeklerde herhangi bir yarar sağlamamasında yaşın da önemli bir faktör olduğu düşünülmüştür. İki yaşın altındaki bebeklerde wheezing esas olarak intrensek olarak daha dar olan havayollarına bağlı olduğundan steroidlerin antiinflamatuvar etkisinden yararlanmadıkları sonucuna varılmıştır (91,144). Bu nedenle bronşiolit tedavisinde steroidler önerilmemektedir. RSV enfeksiyonunda ideal olan tedavi yöntemi hem virüsü hem de enflamasyonun etkilerini ortadan kaldırmalıdır. Palivizumab ve bir glukokortikoid kombinasyonu pamuk sıçanların akciğerlerinde hem viral yükü azaltmada hem de enflamasyonun histopatolojik etkisini ortadan kaldırmada başarılı sonuçlar vermiştir (154).

I.M.d. Diğer Antienflamatuvar İlaçlarla Tedavi

Selektif ve yarışmalı bir sisteinil lökotrien antagonisti olan montelukast ile 2003 yılında yapılan bir klinik çalışma montelukastın RSV enfeksiyonu sonrası 4 hafta kullanımının akciğer fonksiyonlarına ve persistan wheezing üzerinde genel bir olumlu etkisi olduğunu bildirdiler (155). Ancak bu çalışmayı takip eden prospektif randomize çift kör plasebo kontrollü 3 klinik çalışmanın sonuçları tutarsızdı. RSV enfeksiyonu sonrası 4 haftalık 4-8 mg/gün montelukast tedavisi verilen Bisgaard H. (156) ve Proesman M.'nin (157) çalışmalarında montelukastın semptomlar ve süresi ile persistan wheezing üzerine hiçbir olumlu etkisi olmadığı bildirilirken, 3 ay süre ile 4mg/gün montelukastın uygulandığı Kim ve ark. (158) çalışmasında serumda eozinofil kökenli nörotoksin düzeyinin belirgin azaldığı ve 12 aylık süreçte

toplam wheezing rekürrensini de plasebo grubuna göre belirgin azaldığı bildirildi.

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir immunsupresan ajan olan Leflunomidin CMV ve Herpes virus gibi pek çok virusa karşı güçlü antiviral etkisi olduğu gösterilmiştir (159,160). Yakın zamanda Leflunamidin A77 adlı aktif metabolitinin hücre kültürlerinde ve in vivo doz bağımlı şekilde RSV viral yükünü azalttığı gösterilmiştir (161). Bu konuda çalışmalar hala devam etmektedir.

Bir rekombinant Clara cell 10 kD protein=uteroglobin; (CC10) intratrakeal formülasyonu olan CG-100 ağır RSV enfeksiyonlarında kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Önceki çalışmalarda CC10'un influenza ve RSV'de viral yükü azalttığı gösterilmiştir. İlki respiratuvar distres sendromlu prematüre yenidoğanlarda ikincisi mevsimsel alerjisi olan erişkin gönüllülerde yapılan çalışmalarda CC10'un antienflamatuar etkisinin güçlü ve güvenli olduğu, diğer ilaçlarla da etkileşmediği gösterilmiştir (162).

İnhale interferon beta; SYN11; RSV'ye karşı doğal bağışıklığı arttırmak amaçlı üzerinde çalışılan bir diğer antienflamatuar ajandır.

Bir diğer üzerinde çalışılan ajan da minör pulmoner surfaktan proteini olan palmitoil-oleil-fosfotidilgliserolün (POPG) yavru farelerde RSV'nin indüklediği sitopatik etkileri ve IL-6 ve IL-8 üretimlerini önlediği gösterilmiştir (163).

I.M.e. Ribavirin tedavisi

Ribavirin (1-β-D-ribifuranozil-1,2,4-tiazol-3-karboksamid) yapı olarak guanozine çok benzeyen bir sentetik nükleozid analogudur. Geniş spektrumlu bir antiviral ajandır ve RSV'e karşı spesifik etkilidir. (47). 1986 yılında RSV'ün neden olduğu ASYE'lerin tedavisinde ciddi olarak hasta, yüksek riskli ve mekanik ventilatör tedavisi almayan hastalarda kullanımı için Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır. Bu onay 3 plasebo kontrollü, çift kör randomize çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır. Bu çalışmalar, ribavirinin hastalığın şiddetini azaltmada, oksijenasyonu iyileştirmede ve yayılan virüs miktarını azaltmada plasebodan daha etkili olduğunu göstermiştir. Ribavirin küçük partiküllü bir aerosol şeklinde 3-7 gün süreyle 6-18 saat süreyle uygulanır. Ribavirinin ventilatör gerektirmeyen spontan solunumu olan bebeklerde kullanımı, tedavi için seçilecek

hastalardaki kriterlerin tam belirlenmemiş olması ve maliyet-etkinlik oranının yüksek olması nedeniyle kullanımı hala tartışmalıdır (6,47). *RSV* enfeksiyonuna bağlı solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilatöre bağlanan bebeklerde ribavirin kullanımı da tartışmalıdır. Ribavirinin mekanik ventilatörün borularını tıkayabileceği, bunun için ek önlemlerin alınması gerektiği belirtilmiştir. Amerikan Pediatri Akademisi Enfeksiyon Komitesi 1993'de ribavirinin *RSV* enfeksiyonu nedeniyle mekanik ventilatör tedavisi altındaki bebeklerde kullanımını önermiştir. Ancak mekanik ventilatör tedavisi almakta olan *RSV* enfeksiyonlu hastalarda ribavirinle alınan çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Ribavirinin, wheezing ve hipoksemi ile ilişkili olan *RSV*-spesifik IgE'nin nazofaringeal sekresyonlardaki konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (6,164). *RSV* enfeksiyonlarının zaten birçok bebekte kendi kendini sınırlayan bir seyir izlemesi ve ribavirin tedavisinin de maliyetli olması ancak seçilmiş olgularda ilacın kullanılması gerekliliğini ortaya koymaktadır (6,47). Ribavirin verilen hastalarda herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Ancak kemiricilerde teratojeniktir. Memelilerde teratojenik etkisi gösterilmemiş olmasına rağmen, Amerikan Pediatri Akademisi Enfeksiyon Komitesi; ribavirinin sadece iyi havalandırılmış, bir saatte en az 6 kez havanın değiştirildiği odalarda kullanımı ve gebe sağlık personelinin uzak tutulmasını önermektedir. (6,47,164).

I.M.f. RSV IVIG tedavisi

RSV enfeksiyonlarının profilaksisinde değeri ortaya konmuş olan *RSV*-IVIG'in tedavide kullanılmasıyla hastalığın şiddeti ve hastanede kalma süresinde değişiklik olmamıştır. Profilaksizde etkili olduğu halde tedavide etkili olmamasının nedeni, *RSV* enfeksiyonuna bağlı respiratuar semptomların ortaya çıktığı zaman zaten virusun respiratuar epitel hücrelerine penetre olmuş olmasından kaynaklanmaktadır (74,165).

I.M.g. Sürfaktan Tedavisi

RSV+ ASYE sırasında alveollerde surfaktan proteininin hem fonksiyonlarının hem de miktarının azaldığını bildiren çalışmalar, *RSV* ASYE tedavisinde surfaktanın da bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür (166). Lucetti ve ark. 1998 ve 2002'de (167) domuz sürfaktanı uyguladıkları 2 çalışmada toplam 60 *RSV*+ ASYE'li olguda sürfaktan uygulamasından sonraki 1-3 saat içinde başlayan oksijenlenmede

artış ve mekanik ventilasyon sürelerinde ve yoğun bakımda kalma sürelerinde anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir Tibby ve ark. (168) 2000 yılında sığır sürfaktanı vererek yaptıkları randomize kontrollü çalışmada sürfaktan verilen olguların mekanik ventilasyon sürelerinde anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir.

I.N. Korunma

RSV'e bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarının kontrolünde korunma önem kazanmaktadır. Hastalıktan korunmada iyi el hijyeni, ellerin antiseptik solüsyonlarla yıkanması, aynı şekilde kontamine çevresel yüzeylerin ve oyuncakların temizlenmesi gibi genel temizlik kurallarının uygulanması büyük önem taşımaktadır. Diğer önlemler arasında kalabalıktan sakınma, sigara içilen ortamlardan uzak durma da sayılabilir (169).

Pasif bağışıklık değerlendirildiğinde, anne sütünde özgül anti-*RSV* IgA'lar bulunmaktadır. Bu antikörlerin da yenidoğanlarda *RSV*'e karşı tam bir bağışıklık sağlamadığı bilinmektedir. Son yıllarda tek ruhsatlı ajan olarak kullanılan monoklonal antikör; palivizumab risk grubu hastalarda başarıyla uygulanmaktadır. Korunma için etkili bir aşı mevcut değildir ve halen aşı çalışmaları devam etmektedir.

I.O. İmmünoprofilaksi

Pamuk sıçanlarda ve primatlarda 1985 yılında yapılan iki çalışma *RSV*'ye karşı parenteral uygulanan *RSV*-nötralizan antikörlerin sonraki *RSV* enfeksiyonlarından koruma sağladığını bildirdi (170,171). Bu iki çalışmadan ve o zamana dek yapılan aşı denemelerinden yola çıkılarak *RSV*'ye karşı pasif immünizasyon çalışmaları hız kazandı. Bu olaydan yaklaşık 10 yıl kadar sonra ilk *RSV* intravenöz immünglobülini *RSV*-IVIG Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından bronkopulmoner displazisi olan/olmayan prematüre bebek ve çocuklarda kullanılmak üzere ruhsatlandırıldı ve bu grup hastalarda *RSV* nedenli yatışlarda %41 azalma sağladığı çalışmalarla gösterildi (172). Simoes ve ark. (64) 1998 yılında konjenital kalp hastalıklı bebeklerde yaptıkları çalışmada *RSV* ASYE'lerde %31 gibi daha az oranda azalma bildirdiler. Ancak aynı çalışmadaki 6 ayın altındaki bebeklerde *RSV* ASYE'lerdeki %56'lık dikkat çekici azalmanın yanında tüm yaşlardaki olgularda otitis media sıklığında da azalma bildirildi (64,172). Ürünün uygulama zorlukları, bebeklik çağında uygulanan diğer aşularla etkileşmesi,

volüm yükü ve yüksek protein içeriği nedeniyle siyanotik kalp hastalıklı bebeklerde yan etkilere yol açması 2004 yılında piyasadan çekilmesine neden oldu. Sonrasında 1998 yılında FDA tarafından ruhsatlandırılan RSVnin füzyon proteinine karşı geliştirilen monoklonal antikor palivizumabın (Synagis®) RSV+ ASYE riski taşıyan bebeklerde RSV mevsimi süresince aylık 15 mg/kg intramuskuler uygulamasının laboratuvar doğrulamalı RSV ASYE'lerde %55 azalma sağladığı bildirildi (58,173). Bir başka çalışmada palivizumabın plaseboya karşı konjenital kalp hastalıklı bebeklerde RSV'ye bağlı hastane yatışlarını %45 azalttığı saptanmış olup, ölüm oranı, yoğun bakımda kalış süresi, mekanik ventilasyon günü açısından gruplar arasında fark saptanmadığı bildirilmiştir (174). Palivizumabın %3 kadar olan uygulama yerindeki yan etkileri dışında yan etki gözlenmemesi nedeniyle de güvenli bir tedavi olarak yorumlanmasını sağlamıştır (173,175,176). Preparatın maliyet-etkinliğinin henüz uygun olmaması halen hem gelişmiş ve hem de gelişmekte olan ülkelerdeki kullanımı konusunda kısıtlamalara gereksinim ortaya çıkarmaktadır (177-179).

İkinci kuşak monoklonal antikor motavizumab (MedImmune) palivizumabın afinitesi artırılmış bir varyantı olup, hem üst hem de alt solunum yollarında etkinliği bulunan ve Faz III klinik çalışmaları tamamlanmış bir üründür. Motavizumabın geliştirilme amacı palivizumabla sağlanamayan üst solunum yolları enfeksiyonlarından korumak ve ASYE'lerde de tedavi başarısını arttırmaktır (180,181). Randomize çift-kör Faz III çalışmada motavizumabın palivizumabla gelişen hastane yatışlarında %26 azalma sağladığı bildirilmiştir (182). Ancak 2 Haziran 2010 tarihinde motavizumab sonrası 2 gün içinde gelişen alerjik deri döküntüleri nedeniyle FDA'nın Antiviral İlaç Önerme Komitesi tarafından Motavizumab'a ruhsat verilmeyeceği açıklanmış, bunun üzerine MedImmune Aralık 2010'da motavizumabın geliştirilmesine daha fazla devam edilmeyeceğini açıkladı. Motavizumabla yapılan 2 randomize çift kör, plasebo kontrollü Faz II çalışmasında 12 aya kadar olan çocuklardaki terapotik potansiyeli değerlendirilmiş, ancak çalışmaların durdurulması nedeniyle sonuçlar yayınlanmamıştır.

Pekçok firma yine pek çok antikor üzerinde çalışmalarına devam etmektedir. Bu antikorlar arasında en bilinenleri RI-001, MEDI-557 ve ALX-0171

antikorlarıdır. Ancak 2012 yılı itibarıyla halen ruhsatlı tek ürün olarak Palivizumab bulunmaktadır ve maliyetinin yüksek olması, şu an için sadece yüksek risk grubundaki çocuklarda kullanımının maliyet-etkin olduğunu göstermektedir.

I.P. RSV Aşıları

Son yıllarda RSV enfeksiyonuna bağlı mortalite ve morbiditede belirgin azalma sağlanmasına rağmen, RSV'ye bağlı yıllık sağlık harcamaları yükünde azalma olmaması sadece efektif aşılamanın bu harcamaları önleyebileceği sonucunu ortaya çıkarmıştır (183,184). Ancak 40 yıldır üzerinde çalışılmasına rağmen RSV'nün bazı karakteristik özellikleri uygun bir aşı gelişimini engellemektedir. Uzun çalışmalar sonucu formalinle inaktive edilmiş aşılarından elde edilen olumsuz deneyimler aday aşı çalışmalarına daha fazla önem ve dikkat edilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Formalinle inaktive edilmiş aşı denemelerinde elde edilen başarısız sonuçlar, immunize edici ajanın hem CD4+ hem de CTL hücreleri üzerinde dengeli bir immün yanıt ortaya çıkarması gerektiğini ortaya koymuştur (185,186). F, G ve M2 proteinlerini içeren rekombinant aşı virüsü ile immunize edilen farelerde değişken immün yanıtlar geliştiği gösterilmiştir (186). G proteini ile immünizasyon TH2 hücreleri uyararak eozinofilik akciğer hastalığına neden olurken, F proteini ile immünizasyon CTL hücrelerini uyararak TH1 yanıtına ve akciğerin polimorf nüveli lökositlerce infiltre edilmesine yol açar. M2 proteini ile immünizasyon sonrası ise akciğerlerin sitotoksik T lenfositlerce infiltrasyonu gerçekleşir. Ancak tüm bu aşılar sadece hayvan modellerinde denenebilmekte, insanda etkilerinin ne olacağı bilinmemektedir. Bir RSV aşısının doğal enfeksiyona benzer koruyucu immün yanıt oluşturma etkisinin yanında dayanıklı ve tutarlı olması da gerekir. Dahası, aşının yaşamın ilk günlerinde yapılması gerekir ki; bu dönemde hem bebeğin immatür ve değişken immün sistemi ile hem de maternal antikorlarla etkileşimin sonucunun ne gibi engeller ve komplikasyonlar karşımıza çıkaracağı kestirilemez (186). Aynı zamanda yaşamın ilk aylarında uygulanan diğer aşılarda da etkileşimde bulunacağı unutulmamalıdır.

I.P.a. Formalin inaktive LOT 100 Aşısı

Formalin inaktive, alum presipite RSV aşısı (Lot 100), 1960'larda RSV'nin Bernett zincirinin insan embriyonik böbrek hücrelerinde çoğaltılması

ve maymun böbrek hücrelerinden geçilmesi ve formalin ile inaktivasyonu ile geliştirildi. Lot 100, yaşları 2 ay ve 7 yıl arasında değişen çocuklarda test edildi (187). 31 çocuk Lot 100 aşısının 2 ya da 3 ayrı dozları ile bağışıklanırken, 40 çocuğa da plasebo verildi. Lot 100 aşısı doğal yollarla kazanılmış *RSV* enfeksiyonuna karşı korumada başarısız oldu. Aşı uygulanan hastaların %80'i hospitalizasyon gerektirirken plasebo grubunun sadece %5'i hospitalize edildi. Ayrıca Lot 100 aşısı uygulanan 2 hasta ağır alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle kaybedildi, bu hastalara uygulanan otopsi, eozinofilik ve mononükleer hücre infiltrasyonunun eşlik ettiği bronkopnömoniyi göstermekteydi (187-189). Lot 100 aşısı uygulanan çocukların saklanmış serumları daha sonra incelendiğinde; aşının anormal ve dengesiz bir hücresel ve hümorale immun yanıtı yol açarak nötralizan ve füzyon inhibisyon aktivitesi olmayan antikorlar ortaya çıkardığı gösterildi (190). Formalin inaktive *RSV* aşısının farelerde denenmesi, T yardımcı hücresi2 aktivasyonu ile ve bu aktivasyon da interlökin 4 ve 5'in üretimi ile sonuçlandı, bunun sonucu olarak akciğerlerde eozinofili ve sitopatolojik değişiklikler ortaya çıktığı görüldü (191,192). Bu sonuçlara dayanılarak Lot 100 aşısı uygulanan çocuklarda sitotoksik T hücre yanıtının oluştuğu ve bunun da akciğerlerde ortaya çıkan patolojilerden sorumlu olduğu vurgulandı. LOT 100 aşısı sonrası başarısızlık öncelikle aşağıdaki soruların akla gelmesine neden olurken, araştırmacıları da aşı konusunda daha temkinli adımlar atmaya yönlendirdi.

I.P.b. *RSV* İmmünizasyonu İle İlgili Genel Hususlar

RSV ajanına karşı bir aşının geliştirilmesinde çeşitli faktörler etkilidir;

1-) Bütün enfeksiyonları önlemek gerekli midir ya da yalnızca, ciddi bir hastalık seyri ile sonuçlanan ilk enfeksiyonu mu önlemek gereklidir?

2-) Bütün bebekler aşılanmalı mıdır ya da kronik akciğer hastalığı veya prematüre doğum gibi ciddi hastalık geliştirme eğilimi olanlar mı aşılanmalıdır?

3-) Aşılama ile kazanılmış korunmanın süresi ne olmalıdır?

Aşı, en azından ciddi *RSV* enfeksiyonu oluşma riski olan yaşamın ilk iki yılı boyunca korumalıdır. Bu periyottan sonra zaten hastalık oluşturma riski büyük oranda azalmaktadır (193).

4-) Aşılamanın amacı *RSV*'nin neden olduğu bütün solunum yolu enfeksiyonlarını önlemek mi olmalıdır ya da yalnızca, alt solunum yolu enfeksiyonlarını mı önlemelidir?

Lot 100 aşısı ile ilgili araştırmalar sonucunda ve *RSV*'nin patogenezinin anlaşılması ile aday bir aşı ile oluşturulacak immun cevabın;

*CD8+ T hücrelerinin indüklenmesini sağlaması,

*CD4+ T1 yardımcı hücrelerinin indüklenmesini sağlaması,

*Protetif (koruyucu) nörolize antikorların indüklenmesini sağlaması gerektiği sonucuna varılmıştır (70).

Aşı, hem *RSV* Grup A ve hem de *RSV* Grup B'ye karşı koruma sağlamalıdır(194).

Maternal antikorlar, yenidoğanların bağışıklanmaya yanıtını baskılayabilir. Bebekler yaşamın ilk altı ayı boyunca glikoprotein aşılara karşı yeterli antikor yanıtı oluşturmada başarısız olabilirler (195,196).

Kısacası, aşılamanın bir sonucu olarak hastalık oluşturma korkusu ve Lot 100 ile aşılama sonrası ortaya çıkan dramatik sonuçlar; hala aşı çalışmalarının önünde önemli bir engel olarak sürmektedir.

I.P.c. Subunit Aşılar

Subunit aşılar, nörolize antikor oluşumunda ana hedefi oluşturan F proteini, G proteini ya da her iki proteine karşı oluşturulan aday aşılardır. Bu aşılar, pürifiye F proteinini, G proteininin bir peptidini ve bir chimeric FG proteinini içermektedirler.

Hayvan çalışmalarında, pürifiye F ve G proteinlerinin uygulanmasının koruyucu bağışıklama ile sonuçlandığı fakat bu koruyucu bağışıklamanın alt solunum yollarına sınırlı olduğu gösterilmiştir (197,198). Pürifiye F proteininin farelerde uygulanması ise bu hayvanların vahşi tip *RSV* ile karşı karşıya geldiğinde solunum yolu semptomlarının ve akciğerdeki histopatolojik değişikliklerin ortaya çıktığı gösterilmiştir (199,200). Ayrıca pürifiye F proteininin şempanzelerde yalnızca düşük titrelerde nörolize antikor oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (201).

Kolera toksini ya da Quillaja saponaria(QS-21) gibi adjuvanların kullanımı bu subunit proteinlerin immunojenitesini düzeltmektedir. Farelerde, pürifiye F proteininin ve adjuvan olarak QS-21'in beraber kullanımının virüs nörolize antikorların konsantrasyonunda artma ile sonuçlandığı ve

sitotoksik T hücrelerini indüklediği gösterilmiştir (202). Topikal olarak *RSV* F proteini ve kolera toksin B ile bağışıklanan farelerde hem alt hem de üst solunum yollarında viral replikasyonun büyük oranda önlendiği gösterilmiştir (202,203).

Pürifiye F proteini(PFP-1 ve PFP-2) içeren aşilar insanlarda da değerlendirilmiştir. PFP-1 yaklaşık olarak %90-95 oranında pürifiye F proteini içerirken PFP-2 ise %98 oranında pürifiye F proteini içermektedir (204).

Tristram DA. ve ark. (205) yaptığı bir çalışmada, intramüsküler olarak uygulanan PFP-1(50mg) plasebo ile(yaşları 18-36 ay arasında değişen 26 çocuk) karşılaştırıldı. Bağışıklanan çocukların %82'sinde nötralize antikor titresinin 4 kat arttığı ve bütün bağışıklanan çocukların 6 ay boyunca *RSV* enfeksiyonuna karşı korunduğu gözlemlendi. Herhangi bir yan etki gözlenmedi.PFP-1 daha sonra PFP-2'ye pürifiye edildi. Bunun etkinliği, yaşları 12ay-8 yaş arasında değişen 17 kistik fibrozlu çocukta değerlendirildi. Aşılanan çocukların yaklaşık yarısında nötralize antikor titresinde 4 kat bir artış olduğu görüldü. Fakat plasebo grubu ile karşılaştırıldığında üst solunum yolu enfeksiyonu sayısı her iki grupta da eşitti (206). PFP aşılarının *RSV* seropozitif olan hastalarda güvenli olduğu fakat orta derecede etkinliğe sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Bu aşilar, alt solunum yolu enfeksiyonlarına karşı tam bir koruma sağlamamaktadırlar.

PFP-2 hamile annelerde yüksek oranda immunojeniktir ve Munoz ve arkadaşlarının yaptığı rastgele, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada *RSV* PFP-2 aşısının hamilelerde 3. trimesterde kullanıldığında güvenilirliği ve immunojenitesi bu annelerde ve bebeklerinde araştırılmıştır. 35 sağlıklı anneye 30-34. gestasyon haftalarında PFP-2 ya da saline uygulandı. Aşı iyi tolere edildi ve yalnızca hafif yan etkilere neden oldu. Aşı uygulanan annelerin %75'i aşı yanıtı gösterirken aşı yapılan annelerden doğan bebekler doğumda ve yaşamın ilk 2-6. aylarında *RSV*ye karşı yüksek titrede IgG ELİSA antikorlarına sahiptiler (207).

I.P.d. Genetik Olarak Oluşturulan Aşilar

Bu aşilar, plasmid DNA kullanılarak oluşturulur. DNA'nın manipülasyonu, atenüe ve immunojenitesi yüksek olan varyantların oluşumuna katkıda bulunur (208). F proteinini ekspres eden bir DNA plasmidi ile immunizasyon, farelerde koruyucu bir immunité ile sonuçlanmıştır

(209). F proteinini kodlayan DNA ile immunizasyon IgG2 cevabı ve hafif pulmoner enflammatuar cevap ile neticelenmiştir (210).

I.P.e. Vektör Dağıtım Sistemleri

Vektör dağıtım sistemini taban almış aşılar, RSV proteinlerini eksprese eden canlı rekombinant vektörler kullanılmaktadır. Hsu ve arkadaşları (211). F, G ya da her iki protein için de vektör olarak adenovirüs tip 4, 5 ve 7'yi kullanarak rekombinant adenovirüs-RSV aşısını geliştirdiler. Bu aşının immunijenitesi köpeklerde gösterilmesine rağmen, şempanzelerde doğrulanmamıştır. Ayrıca aşı geliştirilmesinde vektör olarak bakteriofaj, insan rhinovirusu, Staphylococcus carnosus gibi mikroorganizmalar da kullanılmıştır (212-214).

I.P.f Canlı Attenüe Aşılar

Canlı attenüe aşıların kullanımı bazı sebeplerden dolayı ilgi çekici görünmektedir;

1)-Canlı attenüe RSV aşısı vahşi tip RSV ile karşılaştırılabilir bir immun cevap oluşturur.

2)-Canlı attenüe RSV aşısı ile oluşturulan immun cevap anneden geçen antikolar ile engellenmez. Canlı attenüe RSV aşısının bu özelliği Crowe ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (215).

3)-Ayrıca canlı attenüe RSV aşısının intranazal kullanım avantajı mevcuttur.

RSV tekrarlayan enfeksiyonlar sonucunda ancak yeterli koruyucu bir immunité oluşturabildiğinden, canlı attenüe RSV aşısının da tekrarlayan dozlarda uygulanması gerekmektedir (216).

Geçen 20 yıl içinde, canlı attenüe RSV aşısı RSV-seronegatif çocuklarda test edilmiştir. Bovine RSV, canlı RSV aşısı olarak insanlarda elverişsizdir çünkü bovine RSV şempanzelerde immunojenik olarak zayıftır (195). En önemli yaklaşım soğuktan geçirilmiş ve ısıya duyarlı mutatlardır.

Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Ulusal Enstitüsü ile ilişkili araştırmacılar, RSV grup A'dan, farklı cpts mutantları oluşturular. Virusun iki kez 5-FU ile mutasyonu sonucunda farklı mutant aşılar oluşturuldu. İki mutant, cpst-248 ve cpts-530 daha ileri boyutta incelendi, cpts-248, şempanzelerde doğal olarak kazanılmış RSV'ye karşı koruma sağladı ve genetik olarak stabil olarak kaldı (217). Cpts-248/404, cpts-530/5009 ve cpts-248/955 bebeklerde

ve küçük çocuklarda araştırıldı (218,219). Cpts-248/404 ile immunizasyon yaşları 6 ay-24 ay arasında değişen seronegatif çocukların %68'inde, yaşları 3-5 ay arasında değişen seronegatif bebeklerin %44'ünde ve yaşları 1-2 ay arasında değişen seronegatif bebeklerin %29'unda nötralize antikor titrelerinde dört kat artış ile sonuçlandı. Fakat bu aşı ile aşılamanın, 6 aydan küçük bebeklerde üst solunum yolu semptomlarının ortaya çıkmasına neden olduğu görüldü (218).

*RSV*ye karşı aşı gelişimindeki daha ileri adımlar, pürifiye subunit aşısı PFP-2 ve cpts-248/404 gibi farklı aşılardan kombine edilmesi şeklindedir. Bu kombine aşının şempanzelerde uygulanması nötralize antikor titrelerinde artış ile sonuçlanmıştır (220).

I.P.g. Bovine *RSV*'ye Dayandırılmış Aşılar

Diğer farklı bir yaklaşım ise bovine *RSV*'ye dayandırılmış aşılardan geliştirilmesidir. Fogg ve arkadaşları insan T hücreleri tarafından da tanınan, *RSV* F proteininin içinde immunodominant bovine T hücre epitoplari buldular (221). Schmidt ve arkadaşları *RSV*'nin F ve G proteinlerini eksprese eden rekombinant bovine/insan parainfluenza virüs tip 3'ü oluşturdular. Bu şekilde çocuklarda solunum yolu hastalıklarının en önemli viral ajanlarının ikisine karşı bivalent aşı oluşturuldu. Bu aşı hayvan modellerinde 28 günde serum *RSV* antikor titrelerinin oluşumu ile sonuçlandı (222). Yapılan çalışmalar sonucu anlaşıldı ki, *RSV* spesifik lenfositlerin (B lenfositler, CD4+T lenfosit ve CD8+ T lenfositler) 3 grubunu da uyaracak bir aşı en iyi bağışıklı yanıtını sağlayacaktır. Yeni aşılardan denenirken araştırmacıların immun sistemin karmaşık özelliklerini akılda tutması gerekir. *RSV* aşı denemelerinde hücresel ortamdaki etkileşimler sonuçlar üzerine farklı etki yapabilir. Dahası, hali hazırda bir tek sitokinden veya hücresel elemandan kaynaklı aşı adayını kabul veya reddi söz konusu değildir.

Sütçocuklarına uygulanacak bir aşı adayının geliştirilmesinin zorluklarının başında, önceden çocuklar üzerinde denenmiş başarısız aşı çalışmalarının sonuçlarının kötü olması gelmektedir. Aşı adaylarının seropozitif erişkinlerde denenmesi aşının potansiyel etkilerinin daha az görünmesine neden olacağından etkinliğinin değerlendirilmesi de zorlaşacaktır. Aşı karşıtları *RSV* enfeksiyonunun genellikle iyileşme ile sonuçlandığını ve aşı geliştirmenin hem zahmetli hem de rutin çocukluk çağı aşlarıyla birlikte

yapılma gereğinden dolayı da lojistik sorunları beraberinde getireceğini düşünmektedirler. Bir diğer karşıt görüş de maternal antikörlerin yaşamın ilk aylarında aşılama engel olacağıdır (223). Ancak maternal antikörlerin doğumda neredeyse erişkin kadar iken, 2 ay civarında neredeyse kaybolduğu görülmüştür (224). Tam da bu zamanda RSV enfeksiyonuna yatkınlığı gelişen sütçocuğunun aşılama antikör yanıtının mükemmel olmasını sağlayacaktır. Bir diğer aşı karşıtı görüş de aşıya yanıt gelişmeme ihtimalidir. RSV aşılarının erişkinlerde denenmesi çok geniş gruplarda gerçekleştirildiğinde ancak aşı ilişkili etki ve aşı ilişkisiz etkileri ayırt etmek mümkün olabilir (183,225-227). Önümüzdeki 5-10 yıl içinde prelinik ve klinik çalışmalar paralel yürütülür ise etkili bir RSV aşısının geliştirilerek ruhsatlandırılması mümkün olabilecektir.

I.R. Komplikasyonlar

Küçük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları ciddi ve uzun seyirli olmasına karşın sekonder bakteriyel enfeksiyon nadir olarak karşılaşılan bir komplikasyondur. RSV'e bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile hastaneye yatırılan bebekler ve çocuklar arasında mortalite % 0,5-1,5 arasında değişmektedir. Oysa solunumsal, nörolojik veya kardiyolojik problemi olan ya da bağışıklık yetersizliği olanlarda bu oran % 37 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (228,229). RSV ile enfeksiyonun bir başka belirtisi bebeklerde solunum durmasıdır. 1960'lı yıllardan beri yapılan çalışmalar RSV'e bağlı apnenin % 16-20 oranında görüldüğünü göstermiştir. Apne özellikle prematüre bebeklerde görülmektedir (4).RSV'e görülen apne nonobstrüktif tipte olup, daha sonra gelişebilecek apne epizodları için risk oluşturmaz (230). Ayrıca RSV'e bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu olan küçük bebekler, aspirasyon yönünden artmış risk altındadırlar (231). Bebekliğin erken döneminde geçirilen RSV ile alt solunum yolu enfeksiyonunun belki de en sık karşılaşılan komplikasyonu pulmoner fonksiyonlarda uzun süren değişikliklerdir ve bu hayatın ileri evrelerinde kronik akciğer hastalığına predispozisyon yaratır. RSV'ün uzun dönem komplikasyonları arasında, bronşiyolit sonrasında gelişen tekrarlayan hışıltı atakları sayılabilir, bu durum yaklaşık % 50 sıklıkta karşılaşılan bir komplikasyondur (232,233)

Çalışmalarda ayrıca, *RSV* enfeksiyonunun in vivo ve in vitro olarak transkripsiyon faktörlerini aktive ettiği ve bunun neticesinde IL-1, IL-6, IL-10, IL-11 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve IL-8, RANTES, makrofaj inflamatuvar protein 1 gibi kemokinlerin salındığı gösterilmiştir. Reaktif hava yolu hastalığı ile *RSV* enfeksiyonu arasındaki bağın bu inflamatuvar sitokinlerle alakalı olduğu gösterilmiştir. Sitokinler, B lenfositleri IgE üretimi için uyarmaktadır. Ek olarak alerjik yanıtlarda ortaya çıkan eozinofilleri, monositleri ve T lenfositleri de uyarmaktadır(230).

Santral sinir sistemi bozuklukları (menenjit, miyelit, ataksi, hemipleji), kardiyak patolojiler (miyokardit, aritmiler) ve gövdede, yüzde belirgin olan ekzantemler nadir olarak rapor edilmiştir (234,235).

I.S. Prognoz

RSV, tüm dünyada yaygın bir enfeksiyon olup tüm yaş gruplarında hastalık oluşturabilir. Büyük çocuk ve yetişkinlerde hastalık hafif seyreder ve çoğunlukla komplikasyonsuz olarak iyileşir. Oysa bebeklerde hastanede bakım gerektirecek ağırlıkta akut ASYE'una sebep olabilmektedir. Yaşın yanında cinsiyet ve sosyoekonomik faktörler de *RSV*'e bağlı hastalığın ortaya çıkışında etkili faktörlerdir (236).

RSV'ye bağlı enfeksiyon nadiren asemptomatik olup büyük çocuk ve yetişkinlerde daha çok soğuk algınlığı benzeri tabloya neden olur. Bebeklerde genelde hem üst hem de alt solunum yolları tutulur. ASYE gelişen komplikasyonsuz vakalarda klinik 3-4 gün içinde kendiliğinden düzelme gösterir. Ancak virusun varlığı 2-3 haftaya kadar uzayabileceği gibi pulmoner fonksiyon testlerindeki anormallikler de bir ay hatta bir yıl kadar sürebilmektedir (237). Kardiyopulmoner hastalık ve immün yetmezlik gibi altta yatan hastalığı olan bebeklerde ağır *RSV* enfeksiyonu sık görülmektedir (237,238). Özellikle vakaların bir kısmı ölümcül seyretmektedir. Ölümcül *RSV* enfeksiyonu riski prematüre doğanlarda ve konjenital kalp hastalığı olanlarda yüksektir (238). Bu nedenle *RSV* enfeksiyonunda ölüm daha çok altta yatan hastalıkla ilişkilidir. Normalde *RSV*'a bağlı ASYE olan bebeklerde ve çocuklarda ölüm oranı %1'in altındayken, risk grubunu oluşturan vakalarda bu oran %3-5'in üzerindedir (239).

Amaç:

Ülkemizde RSV enfeksiyonları ile ilgili hem ayaktan izlenen olgularda hem de yatan olgularda kapsamlı ve prospektif bir insidans çalışmasına rastlanamamıştır. Ayrıca; en sık alt solunum yolu enfeksiyonuna yol açan ajanlardan biri olarak RSV'nin hastalık yükü hakkındaki ülkemize ait veriler son derece kısıtlıdır. Etkenin hastalık yükü de ülkemizde bilinmemekte, hastalık ile ilgili epidemiyolojik varsayımlar ve öneriler genellikle gelişmiş ülke değerlerinden projeksiyonla (sanal düzeyde) yapılmaktadır. Bu çalışmada; Bursa İl Merkezinde ASYE nedeniyle yatan olgularda RSV sıklığı, epidemiyolojik/ klinik özellikleri ve gerçek olgulara dayanarak maliyetinin saptanması amaçlanmıştır. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 11 Ocak 2010 tarihinde 2010-2/34 sayılı onay alındı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hasta grubu:

Bursa Türkiye'nin kuzeybatısında Marmara bölgesi sınırları içinde yer alır. Bursa Türkiye'de endüstrileşmesi yüksek olan ve 2010 yılı verilerine göre finansal gelişmişlikte 6. sırada yer alan ildir (240). Ayrıca Bursa'nın sağlık indeksleri Avrupa ile kıyaslanabilir düzeyde iyidir (2007 yılı bebek ölüm hızı Türkiye'de 16.7/1000 canlı doğum iken Bursa'da 6.7/1000 olarak bulunmuştur). Çalışmamız Bursa il merkezinde bulunan 3 büyük çocuk hastanesinin katılımı ile çok merkezli olarak gerçekleştirilmiş olup, ayaktan hastaların poliklinik kayıtları değerlendirildiğinde bu hastanelerin il nüfusunun yaklaşık %80'ine hizmet verdiği tahmin edilmektedir. 2008 yılı Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre Bursa il merkezinde yaşayan ≤ 2 yaş çocuk sayısı 48 600 olarak bildirilmiştir. Çalışmanın yapıldığı üç hastanenin toplam yatak kapasiteleri çalışma sırasında 350 olup (Bursa İl Sağlık Müdürlüğünden alınan bilgilere göre), Bursa il merkezindeki toplam çocuk yatak kapasitesinin %67.5'ini (350/523) oluşturmaktadır.

Bu çalışmada 1 yıl süresince (1 Mart 2010 ve 28 Şubat 2011 tarihleri arasında) Bursa il merkezindeki 3 büyük hastanede (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Bursa Dörtçelik Çocuk Hastanesi, Özel Doruk Tıp Merkezi) ASYE tanısı ile yatırılan < 2 yaş bütün çocuklar (671 olgu) çalışmaya dahil edildi.

Akut alt solunum yolu enfeksiyonuna eşlik eden apne veya dispne varlığı ile takipne varlığı; (< 1 ayda Dakika Solunum Sayısı (DSS) ≥ 60 , 1-11 ay DSS ≥ 50 ve 12-24 ay DSS ≥ 40 olması) yatış endikasyonu olarak alındı. Üst solunum yolu enfeksiyonu ile birlikte veya takiben gelişen akciğer dinleme bulgularında yaygın sibilan ronküs duyulan ve ek olarak ekspiryum uzaması olan olgular (eşlik eden krepitasyon var veya yok) akut bronşiolit olarak tanımlandı. Dinleme bulgularında sibilan ronküs ve ekspiryum uzaması olmadan krepitasyon duyulan ve akciğer grafisinde bronkopnömonik infiltrasyon olan olgular pnömoni olarak tanımlandı. Çalışmaya katılan < 2 yaş olgular; 0-3 ay, 4-6 ay, 7-11 ay ve 12-24 ay şeklinde yaş gruplarına ayrıldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Bütün yatan hastalarda

hemogram, CRP, O2 satürasyon ölçümü yapıldı ve P-A Akciğer grafisi çekildi. Ayrıca tıbbi endikasyon varlığında diğer tetkikler yapıldı. Yatırılan olgulara çalışma formu hekim veya bu konuda deneyimli hastane enfeksiyon kontrol komitesinin hemşireleri tarafından dolduruldu. Çalışma formunda; (EK-2) çalışma tarihi, hastanın yaşı, cinsiyeti, yakınma süresi, ateş, hışıltı, konjenital kalp hastalığı veya prematürite gibi bir risk faktörünün olup olmadığı, hemogram, CRP, O2 satürasyonu, önceden geçirilmiş bronşiolit öyküsü veya alerji varlığı, ailede 1. derece yakınlarında astım, alerji veya dermatit varlığı sorgulandı. Radyolojik görüntülemeler konuda deneyimli çocuk uzmanları tarafından yorumlandı. Olguların koltukaltı ateşleri elektronik termometre ile 4-5 dk arasında bekledikten sonra ölçüldü ve kaydedildi.

ASYE nedeniyle yatan < 2 yaş tüm olguların yatış faturaları hastanelerin bilgi işlem döner sermaye kayıtlarından elde edildi ve her hastanın fatura bilgi dökümleri ayrıntılarıyla çalışma formuna eklendi. Bu çalışmada maliyetler sadece direkt (doğrudan) tıbbi maliyetler çerçevesinde dikkate alındı. Direkt tıbbi maliyet dışı maliyetler bu çalışmada değerlendirilmedi.

ASYE nedeniyle yatan olguların maliyet analizi; *Direkt (tıbbi olan ve tıbbi olmayan) ve indirekt (dolaylı) maliyetler* ve bunların sonucunda gelişen bireysel ve sosyal maliyetleri içermektedir. *Direkt tıbbi maliyetler*; telefon konsültasyonları, poliklinik koşullarındaki konsültasyonlar (birinci basamak/ev ziyaretleri, acil servis değerlendirilmesi) doktor, hastaneye yatış ve laboratuvar tanısı ve tedavi maliyetleri; diğer direkt tıbbi olmayan maliyetler ise hastaneye yattığı sıradaki çocuk bezi vs. maliyetleri olarak kabul edilmektedir. *İndirekt maliyetler*; anne-babanın ve çocuğa bakan kişilerin kaybettiği iş günü, kaybolan iş günü maliyeti ve çocuk bakımı maliyeti gibi kazanç kaybı, çalışma zamanının kaybı ve hasta çocuğa bakmak gibi ve diğer maliyetleri de içine alan ailenin yaşam kalitesinin düşmesi ve stres yaşaması gibi birçok ekonomik ve sosyal kayıpların da dikkate alındığı maliyetler olarak kabul edilmektedir (241,242).

Hastalarla ilgili verilerin toplanması:

Ailelere çalışma hakkında bilgi verilerek, katılımcılara istedikleri zaman çalışmadan ayrılacakları ve bütün bilgilerin kesinlikle gizli tutulacağı belirtildi. Araştırmaya katılmak isteyen bütün ailelerden (anne, baba ya da her ikisi) aydınlatılmış onam formu ile yazılı onayları alındı ve kaydedildi. Ailesi

çalışmaya girmeyi kabul etmeyenler, daha önceden herhangi bir nedenle tedavi ve antibiyotik alan olgular, çalışma öncesi ve sırasında palivizumab profilaksisi veya intravenöz immunglobulin almış veya almakta olanlar ve >2 yaş üzeri tüm olgular çalışmaya alınmadı.

Nazofarengeal sürüntü örneklerinin alınması:

Hastaların nazofarengeal sekresyonlarındaki RSV antijen tayini deneyimli doktor veya hemşire tarafından Coris BioConcept firmasının RSV Respi-Strip kiti kullanılarak hasta yattıktan sonraki ilk 48 saatte bakıldı. Bu personel önceden kit değerlendirmesi konusunda araştırmacılar tarafından eğitildi. Örnek alımı sırasında bebek yatırılarak elleri ve başı bir yardımcı tarafından sabitleştirildikten sonra, her iki burun deliğinden sokulan eküvyonla nazofarenksin arka bölgelerinden, çubuğa 2-3 tur yaptırmak suretiyle örnekler alındı.

İstatistiksel yöntemler:

Veriler Microsoft Excel programında tablo haline getirildi ve istatistiksel değerlendirmeler SPSS Statistics for Windows 20.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. İki'den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, 2 bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler dağılım yapısına göre ortalama±standart sapma ya da medyan (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise n ve yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanıldı. Elde edilen p değeri eğer 0.05'den küçükse sonuç anlamlı, büyükse sonuç anlamsız olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Bursa il merkezinde 3 hastanede bir yıl içinde ASYE nedeniyle yatan <2 yaş altındaki toplam 671 olgu alındı. Olguların yaşları 11 gün ile 24 ay arasında değişmekteydi. Çalışmanın yapıldığı Bursa il merkezindeki üç hastanede yıllık yatan ≤ 2 yaş hasta sayısı çalışmanın yapıldığı yıl içinde toplamda 6350 idi. Bu üç hastanenin yatak kapasitelerinden (il merkezi toplam çocuk yatak kapasitesinin %67.5'i) yola çıkarak değerlendirildiğinde, Bursa'da il merkezinde ≤ 2 yaşta yılda yaklaşık ortalama 9070 hastanın yatarak tedavi göreceği tahmin edilmiş olup, bu sayı Bursa il merkezi ≤ 2 yaş nüfusunun %18.6'sını oluşturmaktadır. Buna göre Bursa il merkezinde ≤ 2 yaşta yıllık genel yansıtılmış yatış insidansı değeri 186/1000 olarak tahmin edildi. Bursa il merkezinde ≤ 2 yaş ASYE, akut bronşiolit ve pnömoni nedeniyle yıllık yansıtılmış yatış insidanslarımızın ise sırasıyla 20.5/1000 [(994/48600)x1000], 11.2/1000 [(545/48600)x1000], ve 9.3/1000 [(448/48600)x1000] olarak hesaplandı. Etken olarak sadece RSV dikkate alındığında ise Bursa il merkezinde ≤ 2 yaş RSV+ ASYE, RSV+ akut bronşiolit ve RSV+ pnömoni nedeniyle yıllık yansıtılmış yatış insidanslarımız da sırasıyla 7.8/1000 [(376/48600)x1000], 4.6/1000 [(224/48600)x1000], ve 3.2/1000 [(153/48600)x1000] olarak hesaplandı. RSV+ ASYE ilişkili yatışların, tüm ≤ 2 yaş yatışların yaklaşık %4.2'sini (376/9070) oluşturduğu görüldü. Bu sonuçlar Türkiye'ye yansıtıldığında, bir yılda ≤ 2 yaşta yaklaşık 453 500 olgunun hastaneye yatması bekleneceği ve bunların da tahmini olarak 18 800'ünün RSV+ ASYE yatışı olduğu hesaplandı. Bu çalışmanın sonuçlarının değerlendirilmesiyle ortaya çıkan Bursa il merkezi ve Türkiye için yıllık yatış insidanslarımız Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara dayalı olarak hesaplanan Bursa il merkezi ve Türkiye'ye ait RSV+, RSV- ve tüm olguların ASYE, akut bronşiolit ve pnömoni nedeniyle yıllık tahmini yatış insidansları

	Çalışmaya alınan olgu sayılarımız (n)	Bursa İl merkezine yansıtılan değerler		Tüm Türkiye'ye yansıtılan değerler	
		Bursa'ya yansıtılan rakamlar (n)	Bursa'daki yıllık yatış insidanslarımız (n/1000)	Türkiye'ye yansıtılan Rakamlar (n)	Türkiye'deki Yıllık yatış insidanslarımız (n/1000)
Toplam ASYE	671	994	20.5/1000	49 700	20.5/1000
Toplam Akut Bronşiolit	368	545	11.2/1000	27 250	11.2/1000
Toplam Pnömoni	303	448	9.3/1000	22 400	9.3/1000
RSV+ ASYE	254	376	7.8/1000	18 800	7.8/1000
RSV+ akut bronşiolit	151	224	4.6/1000	11 200	4.6/1000
RSV+ pnömoni	103	153	3.2/1000	7 650	3.2/1000
RSV- ASYE	417	618	12.7/1000	30 900	12.7/1000
RSV- akut bronşiolit	217	321	6.6/1000	16 050	6.6/1000
RSV- pnömoni	200	296	6.1/1000	14 800	6.1/1000

ASYE'li olguların toplamı itibarıyla (toplam ASYE = akut bronşiolit + pnömoni) %37.9'unda (254/671) RSV pozitif saptandı. ASYE tanısıyla yatan tüm olguların; %54.8'i (368/671) akut bronşiolit nedeniyle bunların da % 41.0'i (151/368) RSV+ A. bronşiolit, %59.0'u (217/368) RSV- A.bronşiolit nedeniyle yatmıştı. Alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla yatan tüm olguların; % 45.2'si (303/671) pnömoni nedeniyle; bunların da %34'ü (103/303) RSV+ Pnömoni, % 66' sı (200/303) RSV-Pnömoni nedeniyle yatmıştı. RSV+ ve RSV- ASYE'li (akut bronşiolit + pnömoni) tüm olguların

dağılımı Tablo 4a'da, akut bronşiolit ve pnömoni nedeniyle yatırılan olgulardaki RSV+ ve RSV-'lik oranları Tablo 4b'de gösterildi.

Tablo 4a. RSV+ ve RSV- ASYE'li (akut bronşiolit veya pnömoni) tüm olguların dağılımı

	RSV+			RSV-			Toplam
	RSV+ A.Br.	RSV+ Pnom.	Toplam RSV+	RSV-A.Br.	RSV-Pnom.	Toplam RSV-	Toplam
Olgu sayısı (n/N)	151/671	103/671	254/671	217/671	200/671	417/671	671/671
Olgu yüzdesi (%)	%22.5	%15.4	%37.9	%32.3	%29.8	%62.1	%100

Tablo 4b. Akut bronşiolit ve pnömoni nedeniyle yatan tüm olguların RSV+ ve RSV- olmalarına göre dağılımı

	Akut bronşiolit			Pnömoni			Toplam ASYE
	RSV+ A.Br.	RSV- A.Br.	Toplam A.Br.	RSV+ Pnom.	RSV- Pnom.	Toplam Pnömoni	Toplam
Olgu sayısı (n/N)	151/368	217/368	368/671	103/303	200/303	303/671	671/671
Olgu yüzdesi (%)	%41	%59	%54.8	%34	%66	%45.2	%100

RSV+ olguların; %59.5'i (151/254) RSV+ akut bronşiolit, %40.5'i (103/254) RSV+ pnömoni idi. RSV- olguların; %52'si (217/417) akut bronşiolit, %48'i (200/417) pnömoni idi. RSV+ akut bronşiolitli olguların RSV+ pnömonili olgulara oranı ile RSV- akut bronşiolitli olguların RSV- pnömonili olgulara oranı karşılaştırıldığında aralarında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0.61).

Çalışmaya alınan tüm olguların yaş ortalaması 6.97 ± 6.31 (5 ay, 11 gün -24 ay) olarak bulundu. Tüm akut bronşiolitli olguların yaş ortalaması (7.50 ± 6.36 ay; medyan 5.5 ay; 15 gün-24 ay) pnömonili olguların yaş ortalamasından (6.33 ± 6.20 ay; medyan 4 ay; 11 gün-24 ay) daha büyüktü ve

aralarında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0.017$). *RSV+* toplam olguların yaş ortalamaları (5.71 ± 5.78 ay; medyan 4 ay; 11 gün-24 ay) ve *RSV-* olguların yaş ortalamalarından (7.74 ± 6.50 ay; medyan 6 ay; 15 gün-24 ay) daha düşük bulundu ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0.000$, $p<0.001$). *RSV+* akut bronşiolitli olguların yaş ortalamaları (6.07 ± 6.02 ay; medyan 4 ay; 15 gün- 24 ay) ile *RSV+* pnömonili olguların yaş ortalamaları (5.17 ± 5.40 ay, medyan 3 ay; 11 gün-24 ay) arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.226$). *RSV-* akut bronşiolitli olguların yaş ortalamaları (8.50 ± 6.41 ay, medyan 7 ay; 22 gün-24 ay), *RSV-* pnömonili olguların yaş ortalamalarından (6.92 ± 6.51 ay; medyan 5 ay; 12 gün-24 ay) anlamlı oranda yüksek saptandı ($p=0.013$). *RSV+* akut bronşiolitli olguların yaş ortalamaları (6.07 ± 6.02 ay), *RSV-* akut bronşiolitli olguların yaş ortalamalarından (8.50 ± 6.41 ay) anlamlı derecede düşüktü ($p=0.000$, $p<0.001$). *RSV+* pnömonili olguların yaş ortalamaları (5.17 ± 5.40 ay), *RSV-* pnömonili olguların yaş ortalamalarından (6.92 ± 6.51 ay) anlamlı derecede düşüktü ($p=0.014$). Buna göre *RSV+* ASYE'ler genelde diğer etkenlere bağlı gelişen ASYE'lere göre ortalama 2 ay daha erken gelişti. *RSV+* akut bronşiolitli olgular *RSV-* akut bronşiolitli olgulardan ortalama 2 ay erken, *RSV+* pnömoniler *RSV-* pnömonilere göre ortalama 1,5 ay erken görüldü. *RSV+* akut bronşiolitler *RSV+* pnömonilerden daha geç (ortalama 6.07 aya karşı 5.17 ay) görülürken, *RSV-* akut bronşiolitler de *RSV-* pnömonilerden daha geç (ortalama 6.92 aya karşı 8.5 ay) gelişti. ASYE nedeniyle yatan tüm *RSV+* ve *RSV-* olguların yaş ortalamalarına göre değerleri Tablo 5a'da gösterilmiştir.

Tablo 5a. ASYE (akut bronşiyolit ve pnömoni) nedeniyle yatan RSV+ ve RSV- olguların yaş ortalamalarının (ay olarak) dağılımı

	A.bronşiolitli olguların ortalama yaşları(ay)±SD Medyan; en az-en çok	Pnömonili olguların ortalama yaşları(ay)±SD Medyan; en az-en çok	Tüm ASYE'li olguların ortalama yaşları(ay)±SD Medyan; en az-en çok	P (A.br/Pnöm)
RSV+ASYE	6.07±6.02 4 ay; 15 gün- 24 ay	5.17±5.40 3 ay; 11 gün-24 ay	5.71±5.7 4 ay; 11 gün-24 ay	P=0.226
RSV- ASYE	8.50±6.41 7 ay; 22 gün-24 ay	6.92±6.51 5 ay; 12 gün-24 ay	7.74±6.50 6 ay; 12 gün-24 ay	P=0.013
Toplam ASYE	7.50±6.36 5.5 ay; 15 gün-24 ay	6.33±6.20 4 ay; 11 gün-24 ay	6.97±6.31 5 ay; 11 gün -24 ay	P=0.017
P (RSV+/RSV-)	P=0.000, P<0.001	P=0.014	P=0.000, p<0.001	

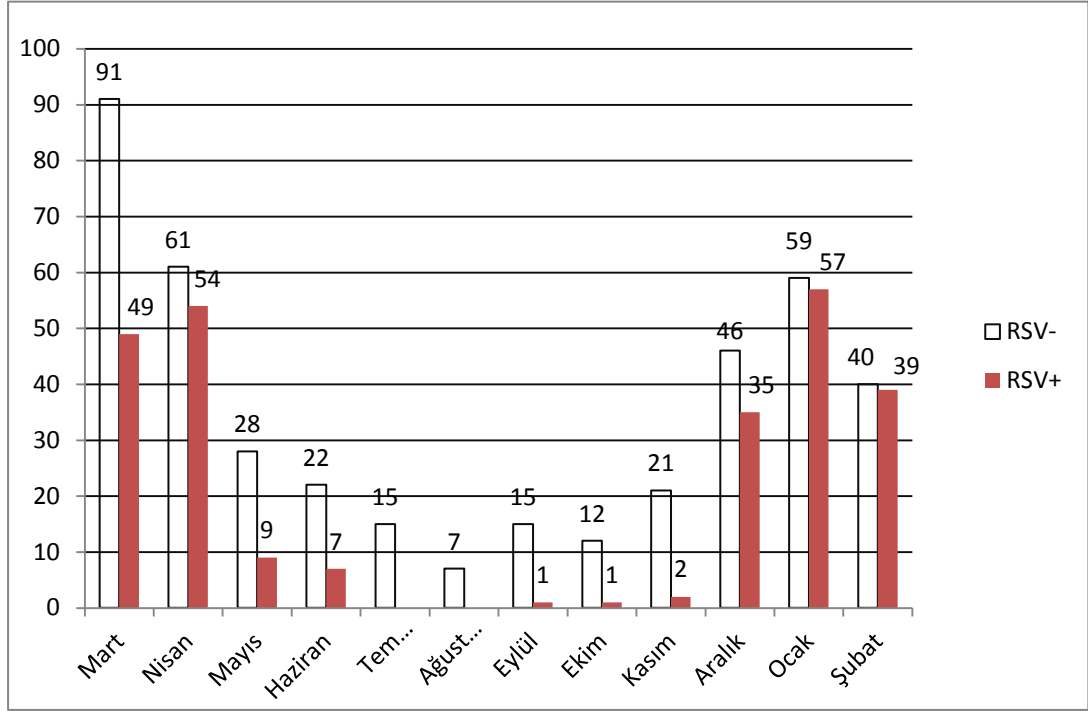
ASYE (akut bronşiyolit ve pnömoni) nedeniyle yatan RSV+ ve RSV- olguların yaş gruplarına göre sıklıklarının dağılımı ise Tablo 5b'de gösterilmiştir. Buna göre tüm ASYE'li yatan olguların üçte birinden fazlası (%38.3'ü, n=257) 0-3 ay arasında olup, bu yaş grubundaki hem akut bronşiolitlerde (%57), hem pnömonilerde (%39) ve hem de toplamda (%47.9) RSV+ oranı diğer yaş gruplarından fazla bulundu. Ayrıca <2yaşta ASYE nedeniyle yatan tüm olguların yarıdan fazlasının (yaklaşık %60'ı) 0-6 ay arasında olduğu saptandı.

Tablo 5b. ASYE (akut bronşiyolit ve pnömoni) nedeniyle yatan RSV+ ve RSV- olguların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş	RSV+ ASYE N=254			RSV- ASYE N=417			Toplam (RSV+ ve RSV-) ASYE N=671		
	RSV+ Abr./Tüm A.br. n/N (%)	RSV+ Pnom./Tüm Pnöm. n/N (%)	RSV+ ASYE/ Toplam ASYE	RSV- Abr./Tüm A.br. n/N (%)	RSV- Pnom./Tüm Pnöm. n/N (%)	RSV- ASYE/ Toplam ASYE	Toplam Abr./Tüm hastalar n/N (%)	Toplam Pnom./Tüm hastalar n/N (%)	Toplam
0-3 ay n=257 (%38.3)	70/123 (%57.0)	53/134 (%39.5)	123/257 (%47.9)	53/123 (%43.0)	81/134 (%60.5)	134/257 (%52.1)	123/257 (%47.9)	134/257 (%52.1)	257/257 (%100)
4-6 ay N=146 (%21.8)	34/88 (%38.6)	20/58 (%34.5)	54/146 (%37.0)	54/88 (%61.4)	38/58 (%65.5)	92/146 (%63.0)	88/146 (%60.3)	58/146 (%39.7)	146/146 (%100)
7-11 ay n=133 (%19.8)	23/72 (%32.0)	20/61 (%32.8)	43/133 (%32.3)	49/72 (%68.0)	41/61 (%67.2)	90/133 (%67.7)	72/133 (%54.1)	61/133 (%45.9)	133/133 (%100)
12-24 ay n=135 (%20.1)	24/85 (%28.2)	10/50 (%20.0)	34/135 (%25.1)	61/85 (%71.8)	40/50 (%80.0)	101/135 (%74.9)	85/135 (%63.0)	50/135 (%37.0)	135/135 (%100)
Toplam n=671 (%100)	151/368 (%41.0)	103/303 (%34.0)	254/671 (%37.9)	217/368 (%60.3)	200/303 (%66.0)	417/671 (%62.1)	368/671 (%54.8)	303/671 (%45.2)	671/671 (%100)

Çalışmaya alınan ASYE'li toplam 671 olgunun; %40.1'i (n:269) kız, %59.9'u (n:402) erkekti (p=0.069). Ortalama yaş kızlarda 6.4±6.1 (medyan 4 ay, 11 gün-24 ay) erkeklerde 7.3±6.4 (medyan 6 ay, 14 gün-24 ay) olarak belirlendi (p=0.600). Olguların %20.9'u (n=140) Mart, %17.1'i (n=115) Nisan, %5.5'i (n=37) Mayıs, %4.3'ü (n=29) Haziran, %2.2'si (n=15) Temmuz, %1.0'i (n=7) Ağustos, %2.4'ü (n=16) Eylül, %1.9'u (n=13) Ekim, %3.4'ü (n=23) Kasım, %12.1'i (n=81) Aralık, %17.3'ü (n=116) Ocak, %11.8'i (n=79) Şubat ayında başvurdu. Aylara göre bakıldığında toplam RSV+'lik oranı; (RSV+A.bronşiyolit ve RSV+ pnömoni toplamı olarak); Mart ayında %35 (49/140), Nisan'da %47 (54/115), Mayıs'ta %24.3 (9/37), Haziran'da %24.1 (7/29), Temmuz'da %0 (0/15), Ağustos'ta %0 (0/7) Eylül'de %6.2 (1/16), Ekim'de %7.7 (1/13), Kasım'da %8.6 (2/23), Aralık'ta %43.2 (35/81), Ocak'ta %49.1 (57/116), Şubat'ta %49.4 (39/79) oranında saptandı. En yüksek RSV+'lik oranı Aralık-Nisan ayları arasında (%35.0 - %49.4) saptandı. Temmuz ve Ağustos aylarında RSV+ olgu saptanmadı Olguların aylara göre dağılımları Şekil 4'de gösterilmiştir.

Şekil 4. Aylara göre RSV+ ve RSV- olguların dağılımı



Aylara göre RSV+ ASYE (A.bronşiolit ve pnömoni toplam) nedeniyle yatan olgular yaş gruplarına göre RSV+ oranları Tablo 6a'da gösterilmiştir. RSV+ akut bronşiolitli olguların aylara ve yaş gruplarına göre oranları Tablo 6b'de, RSV+ pnömonili olguların başvuru aylara ve yaş gruplarına göre oranları Tablo 6c'de verilmiştir.

Tablo 6a. Aylara göre RSV+ ASYE (A.bronşiolit ve pnömoni toplam) nedeniyle yatan olguların yaş gruplarına göre dağılımı (Bu tabloda RSV+ akut bronşiolit ve RSV+ pnömoni ayrımı yapılmamıştır)

	0-3 ay		4-6 ay		7-11 ay		12-24 ay		Toplam	
	RSV+ASYE/ Toplam hasta n/N (%)	Toplam ASYE (N)	RSV+ASYE/ Toplam hasta n/N (%)	Toplam ASYE (N)	RSV+ASYE/ Toplam hasta n/N (%)	Toplam ASYE (N)	RSV+ASYE/ Toplam hasta n/N (%)	Toplam ASYE (N)	RSV+ASYE/ Toplam hasta n/N (%)	Toplam ASYE (N)
Mart 2010	25/45 (%55.5)	45	6/28 (%21.4)	28	9/30 (%30.0)	30	9/37 (%24.3)	37	49/140 (%35.0)	140
Nisan 2010	19/42 (%44)	42	14/30 (%46.7)	30	13/20 (%59)	20	8/23 (%34.8)	23	54/115 (%47.0)	115
Mayıs 2010	1/11 (%9)	11	2/9 (%22.2)	9	3/9 (%33)	9	3/8 (%37.5)	8	9/37 (24.3)	37
Haziran 2010	2/11 (%10)	11	3/7 (%42)	7	1/6 (%16)	6	1/5 (%20)	5	7/29 (%24.1)	29
Temmuz 2010	0/3 (%0)	3	0/3 (%0)	3	0/7 (%0)	7	0/2 (%0)	2	0/15 (%0)	15
Ağustos 2010	0/1 (%0)	1	0/1 (%0)	1	0/3 (%0)	3	0/2 (%0)	2	0/7 (%0)	7
Eylül 2010	1/5 (%20)	5	-	-	0/3 (%0)	3	0/8 (%0)	8	1/16 (%6.2)	16
Ekim 2010	1/4 (%25)	4	0/1 (%0)	1	0/4 (%0)	4	0/4 (%0)	4	1/13 (%7.7)	13
Kasım 2010	1/1 (%100)	1	1/7 (%14.2)	7	0/8 (%0)	8	0/7 (%0)	7	2/23 (%8.6)	23
Aralık 2010	10/22 (%45.5)	22	11/22 (%50)	22	8/20 (%40)	20	6/17 (%35.3)	17	35/81 (%43.2)	81
Ocak 2011	35/65 (%53.8)	65	12/27 (%44.4)	27	5/10 (%50)	10	5/14 (%35.7)	14	57/116 (%49.1)	116
Şubat 2011	28/47 (%59.5)	47	5/11 (%45.5)	11	4/13 (%30.8)	13	2/8 (%25)	8	39/79 (%49.4)	79
Toplam	123/257 (%47.9)	257	55/146 (%37.7)	146	44/133 (%33)	133	34/135 (%25.2)	135	254/671 (%37.9)	671

Tablo 6b. Aylara göre RSV+ Akut bronşiolit nedeniyle yatan olguların yaş gruplarına göre dağılımı

	0-3 ay		4-6 ay		7-11 ay		12-24 ay		Toplam	
	RSV+A.br / Toplam A.br n/N (%)	Toplam A. br (N)	RSV+A.br / Toplam A.br n/N (%)	Toplam A. br (N)	RSV+A.br / Toplam A.br n/N (%)	Toplam A. br (N)	RSV+A.br / Toplam A.br n/N (%)	Toplam A. br (N)	RSV+A.br / Toplam A.br n/N (%)	Toplam A. br (N)
Mart 2010	17/22 (%77.2)	22	5/15 (%33.3)	15	5/17 (%29.4)	17	4/20 (%20)	20	31/74 (%41.8)	74
Nisan 2010	10/19 (%52.6)	19	11/16 (%68.7)	16	8/11 (%72.7)	11	8/18 (%44.4)	18	37/64 (%57.8)	64
Mayıs 2010	1/5 (%20)	5	2/6 (%33.3)	6	0/2 (%0.0)	2	2/6 (%33.3)	6	5/19 (%26.3)	19
Haziran 2010	1/6 (%16.6)	6	3/7 (%42.8)	7	0/2 (%0.0)	2	1/3 (%33.3)	3	5/18 (%27.7)	18
Temmuz 2010	0/2 (%0.0)	2	0/2 (%0.0)	2	0/7 (%0.0)	7	0/2 (%0.0)	2	0/13 (%0.0)	13
Ağustos 2010	-	0	-	0	0/3 (%0.0)	3	0/2 (%0.0)	2	0/5 (%0.0)	5
Eylül 2010	1/3 (%33.3)	3	-	0	0/1 (%0.0)	1	0/5 (%0.0)	5	1/9 (%11.1)	9
Ekim 2010	1/3 (%33.3)	3	-	0	0/3 (%0.0)	3	0/4 (%0.0)	4	1/9 (%11.1)	9
Kasım 2010	1/1 (%100)	1	1/7 (%14.2)	7	0/4 (%0.0)	4	0/3 (%0.0)	3	2/15 (%13.3)	15
Aralık 2010	2/4 (%50)	4	2/9 (%22.2)	9	5/9 (%55.5)	9	4/9 (%44.4)	9	13/31 (%41.9)	31
Ocak 2011	22/33 (%66.6)	33	7/20 (%35)	20	2/5 (%40)	5	4/11 (%36.3)	11	35/69 (%50.7)	69
Şubat 2011	14/25 (%56)	25	3/6 (%50)	6	3/8 (%37.5)	8	1/2 (%50)	2	21/41 (%51.2)	41
Toplam	70/123 (%56.9)	123	34/88 (%38.6)	88	23/72 (%31.9)	72	24/85 (%28.2)	85	151/367 (%41.1)	367

Tablo 6c. Aylara göre RSV+ Pnömoni nedeniyle yatan olguların yaş gruplarına göre dağılımı

	0-3 ay		4-6 ay		7-11 ay		12-24 ay		Toplam	
	RSV+Pnömoni /Toplam Pnömoni n/N (%)	Toplam Pnömoni (N)	RSV+Pnömoni /Toplam Pnömoni n/N (%)	Toplam Pnömoni (N)	RSV+Pnömoni /Toplam Pnömoni n/N (%)	Toplam Pnömoni (N)	RSV+Pnömoni /Toplam Pnömoni n/N (%)	Toplam Pnömoni (N)	RSV+Pnömoni /Toplam Pnömoni n/N (%)	Toplam Pnömoni (N)
Mart 2010	8/23 (%34.7)	23	1/13 (%7.6)	13	4/13 (%30.7)	13	5/17 (%29.4)	17	18/66 (%27.2)	66
Nisan 2010	9/23 (%39.1)	23	3/14 (%21.4)	14	5/9 (%55.5)	9	0/5 (%0.0)	5	17/51 (%33.3)	51
Mayıs 2010	0/6 (%0.0)	6	0/3 (%0.0)	3	3/7 (%42.8)	7	1/2 (%50)	2	4/18 (%22.2)	18
Haziran 2010	1/5 (%20)	5	-	0	1/4 (%25)	4	0/2 (%0.0)	2	2/9 (%22.2)	9
Temmuz 2010	0/1 (%0.0)	1	0/1 (%0.0)	1	-	0	-	0	0/2 (%0.0)	2
Ağustos 2010	0/1 (%0.0)	1	0/1 (%0.0)	1	-	0	-	0	0/2 (%0.0)	2
Eylül 2010	0/2 (%0.0)	2	-	0	0/2 (%0.0)	2	0/3 (%0.0)	3	0/7 (%0.0)	7
Ekim 2010	0/1 (%0.0)	1	0/1 (%0.0)	1	0/1 (%0.0)	1	-	0	0/3 (%0.0)	3
Kasım 2010	-	0	-	0	0/4 (%0.0)	4	0/4 (%0.0)	4	0/8 (%0.0)	8
Aralık 2010	8/18 (%44.4)	18	9/13 (%69.2)	13	3/11 (%27.2)	11	2/8 (%25)	8	22/50 (%44)	50
Ocak 2011	13/32 (%40.6)	32	5/7 (%71.4)	7	3/5 (%60)	5	1/3 (%33.3)	3	22/47 (%46.8)	47
Şubat 2011	14/22 (%63.6)	22	2/5 (%40)	5	1/5 (%20)	5	1/6 (%16.6)	6	18/38 (%47.3)	38
Toplam	53/134 (%39.5)	134	20/58 (%34.4)	58	20/61 (%32.7)	61	9/50 (%18)	50	103/303 (%33.9)	303

Olguların başvuru öncesi yakınma süresi, yatışta alınan hemogram değerlendirmesindeki lökosit sayıları, CRP değerleri, ölçülen O₂ satürasyonları ve yatış gün sayıları hesaplanarak gruplar arasında karşılaştırıldı. Tüm olguların yakınma süresi, lökosit sayıları, CRP değerleri, ölçülen O₂ satürasyonları ve yatış gün sayılarının RSV+ ve RSV- olma durumuna göre karşılaştırılması Tablo 7a'da, RSV+ A.bronşiolitli ve RSV-

A.bronşiolitli olma durumuna göre karşılaştırılması Tablo 7b'de, *RSV+* pnömonili ve *RSV-* pnömonili olma durumuna göre karşılaştırılması Tablo 7c'de, *RSV+* A.bronşiolitli ve *RSV+* pnömonili olma durumuna göre karşılaştırılması Tablo 7d'de, *RSV-* A.bronşiolitli ve *RSV-* pnömonili olma durumuna göre karşılaştırılması Tablo 7e'de gösterilmiştir.

RSV+ ASYE 'li olgular değerlendirildiğinde, olguların başvuru öncesi yakınma süresi ortalama 3.6 ± 2.3 gün (medyan 3 gün; 1-15 gün) iken, *RSV-* olguların yakınma süresi ortalama 5.2 ± 6.0 gün (medyan 3 gün; 1-60 gün) idi ve aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0.022$). *RSV+* olguların yatışta ölçülen hemogramlarındaki lökosit sayıları ortalama $9838 \pm 3866/\text{mm}^3$ (medyan $11700/\text{mm}^3$; $1000-34000/\text{mm}^3$) iken, *RSV-* olguların lökosit sayıları ortalama $12359 \pm 5253/\text{mm}^3$ (medyan $9380/\text{mm}^3$; $1100-24200/\text{mm}^3$) bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). *RSV+* olguların yatışta ölçülen CRP değerleri ortalama 2.9 ± 7.1 mg/dL (medyan 1 mg/dL; 0.1-71 mg/dL) iken, *RSV-* olguların CRP değerleri ortalama 3.1 ± 7.5 mg/dL (medyan 0.8 mg/dL; 0,1- 61 mg/dL) ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.315$). *RSV+* olgularda ölçülen O₂ saturasyonları ortalama $\%91.9 \pm 4.2$ (medyan $\%92.0$; $\%80-\%100$) ve *RSV-* olgularda ortalama $\%90.6 \pm 5.9$ (medyan $\%92$; $\%50-\%100$) bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.133$). *RSV+* olguların yatış süreleri ortalama 5.4 ± 7.6 gün (medyan 4 gün; 1-74 gün), *RSV-* olguların yatış günü ortalama 6.9 ± 6.9 gün (medyan 5 gün; 1-67 gün) saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Tablo 7a'da *RSV+* ASYE ve *RSV-* ASYE'li tüm olgulara ait veriler karşılaştırıldı.

Tablo 7a. Tüm ASYE'li olguların RSV+ ASYE ve RSV- ASYE olma durumuna göre yakınma süresi, lökosit sayıları, CRP değerleri, ölçülen O₂ satürasyonları ve yatış gün sayılarının değerlendirilmesi

	RSV+ ASYE'li olgular ortalama medyan (en az-en çok)	RSV- ASYE'li olgular ortalama medyan (en az-en çok)	Tüm ASYE'li olgular ortalama medyan (en az-en çok)	P
Başvuru öncesi yakınma süresi	3.6±2.3 gün 3 gün (1-15 gün)	5.2±6.0 gün 3 gün (1-60 gün)	4.6±5.0 gün 3 gün (1-60 gün)	0.022
Başvuru sırasında lökosit sayısı	9838±3866/mm ³ 11700/mm ³ (1000-34000/mm ³)	12359±5253/mm ³ 9380/mm ³ (1100-24200/mm ³)	11402±4926/mm ³ 10500/mm ³ (1000-34000/mm ³)	<0.001
Yatışta ölçülen CRP değerleri	2.9±7.1 mg/dL 1 mg/dL (0.1mg/dL- 71 mg/dL)	3.1±7.5 mg/dL 0.8 mg/dL (0.1mg/dL- 61 mg/dL)	3.1±7.3 mg/dL 1 mg/dL (0.1mg/dL- 71 mg/dL)	0.315
Yatışta ölçülen O ₂ satürasyonları	%91.9±4.2 %92 (%50-%100)	%90.6±5.9 %92 (%50-%100)	%91.2±5.2 %92 (%50-%100)	0.133
Olguların yatış süreleri	5.4±7.6 gün 4 gün (1-74 gün)	6.9±6.9 gün 5 gün (1-67 gün)	6.3±7.2 gün 5 gün (1-74 gün)	<0.001

Akut bronşiolitli olgulara bakıldığında; başvuru öncesi yakınma süreleri RSV+ A.bronşiolitli olgularda ortalama 3.8±2.4 gün (medyan 3 gün; 1-15 gün), RSV- A.bronşiolitli olgularda ortalama 5.2±5.0 gün (medyan 3 gün; 1-30 gün) idi ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.060). RSV+ A.bronşiolitli olgularda lökosit sayısı ortalama 10000±3934/mm³ (medyan 9600/mm³; 1000-22500/mm³), RSV- A.bronşiolitli olgularda ortalama 12115±5250/mm³ (medyan 11160/mm³, 1000-29950/mm³) idi ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0.001). RSV+ A.bronşiolitli olguların CRP değeri ortalama 3.0±6.7 mg/dL (medyan 1 mg/dL; 0.1-71 mg/dL) iken, RSV- A.bronşiolitli olguların CRP değerleri ortalama 4.1±9.6 mg/dL (medyan 1 mg/dL; 0.1-61 mg/dL) olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.303). RSV+ A.bronşiolitli olgularda ölçülen O₂ satürasyonu ortalama %91.9±4.2 (medyan %92 (%80-%100) ve RSV- A.bronşiolitli olgularda ölçülen O₂ satürasyonu ortalama %90.6±5.9 (medyan %92 (%70-%100) bulundu ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.110). RSV+ A.bronşiolitli olguların yatış günü ortalama 4.8±5.3 gün (medyan 4 gün; 1-51 gün) iken, RSV- A. bronşiolitli olguların yatış günü

ortalama 6.6 ± 7.1 gün (medyan 5 gün; 1-67 gün) olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.007$). Tablo 7b'de RSV+ A.bronşiolitli ve RSV- A.bronşiolitli olgulara ait veriler karşılaştırıldı.

Tablo 7b. RSV+ A.bronşiolitli ve RSV- A.bronşiolitli olguların yakınma süresi, lökosit sayıları, CRP değerleri, ölçülen O₂ satürasyonları ve yatış gün sayılarının değerlendirilmesi

	RSV+ A.Br. Ortalama medyan (en az-en çok)	RSV- A.Br. Ortalama medyan (en az-en çok)	Toplam A. bronşiolit Ortalama medyan (en az-en çok)	P
Başvuru öncesi yakınma süresi	3.8±2.4 gün 3 gün (1-15 gün)	5.2±5.0 gün 3 gün (1-30 gün)	4.6±4.2 gün 3 gün (1-30 gün)	0.060
Başvuru sırasında lökosit sayısı	10000±3934/mm ³ 9600/mm ³ (1000- 22500/mm ³)	12115±5250/mm ³ 11160/mm ³ (1000- 29950/mm ³)	11250±4860/mm ³ 10290/mm ³ (1000- 29950/mm ³)	<0.001
Yatışta ölçülen CRP değerleri	3.0±6.7 mg/dL 1 mg/dL (0.1mg/dL- 71mg/dL)	4.1±9.6 mg/dL 1 mg/dL (0.1mg/dL- 61mg/dL)	3.6±8.5 mg/dL 1 mg/dL (0.1mg/dL- 71 mg/dL)	0.303
Yatışta ölçülen O ₂ satürasyonları	%91.9±4.2 %92 (%80-%100)	%90.6±5.9 %92 (%70-%100)	%91.2±5.2 %92 (%70-%100)	0.113
Olguların yatış süreleri	4.8±5.3 gün 4 gün (1-51 gün)	6.6±7.1 gün 5 gün (1-67 gün)	5.8±6.4 gün 4 gün (1-67 gün)	0.007

Pnömonili olgular değerlendirildiğinde; RSV+ pnömonili olguların başvuru öncesi yakınma süresi ortalama 3.2 ± 2.1 gün (medyan 3 gün; 1-14 gün) ve RSV- pnömonili olguların yakınma süresi ortalama 5.3 ± 6.9 gün (medyan 3 gün; 1-60 gün) olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.025$). RSV+ pnömonili olguların yatışta ölçülen lökosit sayıları ortalama $9584 \pm 3769/\text{mm}^3$ (medyan $9280/\text{mm}^3$, $1100-24200/\text{mm}^3$) ve RSV- pnömonili olguların lökosit sayıları ortalama $12628 \pm 5256/\text{mm}^3$ (medyan $12300/\text{mm}^3$; $1000-34000/\text{mm}^3$) ölçüldü ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). RSV+ pnömonili olguların CRP değerleri ortalama 2.8 ± 7.6 mg/dL (medyan 0.86 mg/dL; 0.1-57 mg/dL) ve RSV- pnömonili olguların CRP değerleri ortalama 2.1 ± 3.8 mg/dL (medyan 0.7 mg/dL; 0.1-32 mg/dL) idi ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.944$). RSV+ pnömonili olguların ölçülen O₂ satürasyonları ortalama $\%90.6 \pm 4.5$ (medyan %92; %80-%98) ve RSV-

pnömonili olguların O₂ satürasyonları ortalama %89.6±7.1 (medyan %92; %50-%98) olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.791). RSV+ pnömonili olguların yatış günü ortalama 6.3±9.8 gün (medyan 4 gün (1-74 gün) ve RSV- pnömonili olguların yatış günü ortalama 7.2±6.7 gün (medyan 5 gün; 1-40 gün) bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.012). Tablo 7c'de RSV+ pnömonili ve RSV- pnömonili olgulara ait veriler karşılaştırıldı.

Tablo 7c. RSV+ pnömonili ve RSV- pnömonili olguların yakınma süresi, lökosit sayıları, CRP değerleri, ölçülen O₂ satürasyonları ve yatış gün sayılarının değerlendirilmesi

	RSV+ Pnom. Ortalama medyan (en az-en çok)	RSV-Pnom. Ortalama medyan (en az-en çok)	Toplam Pnöm. Ortalama medyan (en az-en çok)	P
Başvuru öncesi yakınma süresi	3.2±2.1 gün 3 gün (1-14 gün)	5.3±6.9 gün 3 gün (1-60 gün)	4.6±5.8 gün 3 gün (1-60 gün)	0.025
Başvuru sırasında lökosit sayısı	9584±3769/mm ³ 9280/mm ³ (1100- 24200/mm ³)	12628±5256/mm ³ 12300/mm ³ (1000-34000/mm ³)	11580±5000/ mm ³ 11200/mm ³ (1000- 34000/mm ³)	<0.001
Yatışta ölçülen CRP değerleri	2.8±7.6 mg/dL 0.86 mg/dL (0.1mg/dL- 57mg/dL)	2.1±3.8 mg/dL 0.70 mg/dL (0.1mg/dL- 32 mg/dL)	2.2±4.5 mg/dL 0.71 mg/dL (0.1mg/dL- 57 mg/dL)	0.944
Yatışta ölçülen O ₂ satürasyonları	%90.6±4.5 %92 (%80-%98)	%89.6±7.1 %92 (%50-%98)	%91.8±4.5 %92 (%50-%98)	0.791
Olguların yatış süreleri	6.3±9.8 gün 4 gün (1-74 gün)	7.2±6.7 gün 5 gün (1-40 gün)	6.9±7.9 gün 5 gün (1-74 gün)	0.012

RSV+ olgular kendi içlerinde akut bronşiolit ve pnömoni olma durumlarına göre değerlendirildiğinde; başvuru öncesi yakınma süreleri RSV+ A.bronşiolitli olgularda ortalama 3.8±2.4 gün (medyan 3 gün; 1-15 gün), ve RSV+ pnömonili olgularda ortalama 3.2±2.1 gün (medyan 3 gün; 1-14 gün) olarak bulundu ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.060) RSV+ A.bronşiolitli olguların yatışta ölçülen lökosit sayısı ortalama 10000±3934/mm³ (medyan 9600/mm³; 1000-22500/mm³) ve RSV+ pnömonili olguların lökosit sayıları ortalama 9584±3769/mm³ (medyan 9280/mm³, 1100-24200/mm³) olarak bulundu ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.420). RSV+ A.bronşiolitli olguların CRP değerleri ortalama

3.0±6.7 mg/dL (medyan 1 mg/dL; 0.1-71 mg/dL) ve RSV+ pnömonili olguların CRP değeri ortalama 2.8±7.6 mg/dL (medyan 0.86 mg/dL; 0.1-57 mg/dL) saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.058). RSV+ A. bronşiolitli olguların oksijen satürasyonları ortalama %91.9±4.2 (medyan %92 (%80-%100)) ve RSV+ pnömonili olguların oksijen satürasyonları ortalama %90.6±4.5 (medyan %92; %80-%98) bulundu ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0.029). RSV+ A.bronşiolitli olguların yatış günü ortalama 4.8±5.3 gün (medyan 4 gün; 1-51 gün) ve RSV+ pnömonili olguların yatış günü ortalama 6.3±9.8 gün (medyan 4 gün (1-74 gün) bulundu ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.180). Tablo 7d'de RSV+ A.bronşiolitli ve RSV+ pnömonili olguların verileri karşılaştırılmıştır.

Tablo 7d. RSV+ A.bronşiolitli ve RSV+ pnömonili olguların yakınma süresi, lökosit sayıları, CRP değerleri, ölçülen O₂ satürasyonları ve yatış gün sayılarının değerlendirilmesi

	RSV+ A.Br. Ortalama medyan (en az-en çok)	RSV+ Pnom. Ortalama medyan (en az-en çok)	RSV+ olgular Ortalama medyan (en az-en çok)	P
Başvuru öncesi yakınma süresi	3.8±2.4 gün 3 gün (1-15 gün)	3.2±2.1 gün 3 gün (1-14 gün)	3.6±2.3 gün 3 gün (1-15 gün)	0.062
Başvuru sırasında lökosit sayısı	10000±3934/mm ³ 9600/mm ³ (1000-22500/mm ³)	9584±3769/mm ³ 9280/mm ³ (1100- 34000/mm ³)	9838±3866/mm ³ 11700/mm ³ (1000-34000/mm ³)	0.420
Yatışta ölçülen CRP değerleri	3.0±6.7 mg/dL 1 mg/dL (0.1mg/dL- 71 mg/dL)	2.8±7.6 mg/dL 0.86 mg/dL (0.1mg/dL- 57mg/dL)	2.9±7.1 mg/dL 1 mg/dL (0.1mg/dL- 71 mg/dL)	0.058
Yatışta ölçülen O ₂ satürasyonları	%91.9±4.2 %92 (%80-%100)	%90.6±4.5 %92 (%80-%98)	%91.9±4.2 %92 (%50-%100)	0.029
Olguların yatış süreleri	4.8±5.3 gün 4 gün (1-51 gün)	6.3±9.8 gün 4 gün (1-74 gün)	5.4±7.6 gün 4 gün (1-74 gün)	0.180

RSV- olgular kendi içlerinde akut bronşiolit ve pnömoni olma durumlarına göre değerlendirildiğinde; başvuru öncesi yakınma süreleri RSV- A.bronşiolitli olgularda ortalama 5.2±5.0 gün (medyan 3 gün;1-30 gün) ve RSV- pnömonili olgularda başvuru öncesi yakınma süresi ortalama 5.3±6.9 gün (medyan 3 gün; 1-60 gün) olarak bulundu ve aralarında istatistiksel

anlamli fark saptanmadı (p=0.505). RSV-A.bronşiolitli olguların yatışta ölçülen lökosit sayısı ortalama 12115±5250/mm³ (medyan 11160/mm³, 1000-29950/mm³) ve RSV- pnömonili olguların lökosit sayıları ortalama 12628±5256/mm³ (medyan 12300/mm³, 1000-34000/mm³) olarak bulundu ve aralarında istatistiksel anlamli fark saptanmadı (p=0.196). RSV-A.bronşiolitli olguların CRP değerleri ortalama 4.1±9.6 mg/dL (medyan 1 mg/dL; 0.1- 61mg/dL) ve RSV- pnömonili olguların CRP değeri ortalama 2.1±3.8 mg/dL (medyan 0.7 mg/dL; 0.1-32 mg/dL) saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamli fark saptanmadı (p=0.260). RSV- A. bronşiolitli olgular ve RSV- pnömonili olgular kendi aralarında O₂ satürasyonları açısından karşılaştırıldığında; sırasıyla RSV- A.bronşiolitli ve RSV- pnömonili olguların O₂ saturasyonları sırasıyla %90.6±5.9 (medyan %92; %70-%100) ve %90.6±5.9 (medyan %92; %50-%100) olarak bulundu ve aralarında istatistiksel anlamli fark saptanmadı (p=0.247). RSV-A.bronşiolitli olguların yatış günü ortalama 6.6±7.1 gün (medyan 5 gün; 1-67 gün) ve RSV- pnömonili olguların yatış günü ortalama 6.9±6.9 gün (medyan 5 gün;1-40 gün) bulundu ve aralarında istatistiksel anlamli fark saptanmadı (p=0.179). Tablo 7e'de RSV- A.bronşiolitli ve RSV- pnömonili olguların verileri karşılaştırılmıştır.

Tablo 7e. RSV- A.bronşiolitli ve RSV- pnömonili olguların yakınma süresi, lökosit sayıları, CRP değerleri, ölçülen O₂ satürasyonları ve yatış gün sayılarının değerlendirmesi

	RSV- A.Br. Ortalama medyan (en az-en çok)	RSV-Pnom. Ortalama medyan (en az-en çok)	RSV- ASYE'li olgular ortalama medyan (en az-en çok)	P
Başvuru öncesi yakınma süresi	5.2±5.0 gün 3 gün (1-30 gün)	5.3±6.9 gün 3 gün (1-60 gün)	5.2±6.0 gün 3 gün (1-60 gün)	0.505
Başvuru sırasında lökosit sayısı	12115±5250/mm ³ 11160/mm ³ (1000- 29950/mm ³)	12628±5256/mm ³ 12300/mm ³ (1000-34000/mm ³)	12359±5253/mm ³ 9380/ mm ³ (1100- 24200/ mm ³)	0.196
Yatışta ölçülen CRP değerleri	4.1±9.6 mg/dL 1 mg/dL (0.1mg/dL- 1mg/dL)	2.1±3.8 mg/dL 0.70 mg/dL (0.1mg/dL- 32 mg/dL)	3.1±7.5 mg/dL 0.8 mg/dL (0.1mg/dL- 61 mg/dL)	0.260
Yatışta ölçülen O ₂ satürasyonları	%90.6±5.9 %92 (%70-%100)	%89.6±7.1 %92 (%50-%98)	%90.6±5.9 %92 (%50-%100)	0.247
Olguların yatış süreleri	6.6±7.1 gün 5 gün (1-67 gün)	7.2±6.7 gün 5 gün (1-40 gün)	6.9±6.9 gün 5 gün (1-67 gün)	0.179

Tüm olguların %7.6'sında (51/671) prematürite öyküsü mevcuttu. *RSV+* ve *RSV-* olma durumlarına göre incelendiğinde prematürite öyküsü *RSV+* olguların %4.7'sinde (12/254) saptanırken, *RSV-* olguların %9.3'ünde (39/417) saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0.028$). *RSV+* A. bronşiolitli olguların %5.9 (9/151), *RSV-* A.bronşiolitli olguların %8.2'si (18/217) prematüre idi ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.398$). *RSV+* pnömonili olguların %2.9 (3/103), *RSV-* pnömonili olguların %10.5'i(21/200) prematüre idi ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0.021$). *RSV+* olgular prematürite açısından kendi içinde değerlendirildiğinde *RSV+*A.bronşiolitli olguların oranı (%5.9) ile *RSV+* pnömonili olguların oranı (%2.9) arasında fark saptanmadı ($p=0.261$). *RSV-* olgular prematürite açısından kendi içinde değerlendirildiğinde *RSV-* A.bronşiolitli olguların oranı (%8.2) ile *RSV-* pnömonili olguların oranı (%10.5) arasında fark saptanmadı ($p=0.440$). Prematürite saptanan %7.6 oranındaki (51 olgu) olguların da %23.5'si (12 olgu) ≤ 28 hafta, %45'i (23 olgu) 29-32 hafta, %31.5'u (16 olgu) >32 hafta idi. *RSV+* olguların prematürite düzeylerine bakıldığında *RSV+* olgulardan 2 tanesi ≤ 28 hafta, 4 tanesi 28-32 hafta ve 5 tanesi >32 haftalık idi. *RSV-* olgulardan ise 10 tanesi ≤ 28 hafta, 19 tanesi 28-32 hafta ve 11 tanesi >32 haftalık idi.

Tüm olguların %6.4'ünde (43 olgu) konjenital kalp hastalığı mevcuttu. Bu olgulardan da %4.2'sinde (28 olgu) siyanotik konjenital kalp hastalığı mevcut iken, %2.2'sinde (15 olgu) asiyanotik konjenital kalp hastalığı mevcuttu. Tüm olguların *RSV+* ve *RSV-* olma durumlarına göre incelendiğinde konjenital kalp hastalığı *RSV+* olguların %3.1'inde (8 olgu), *RSV-* olguların %8.4'ünde (35 olgu) tesbit edildi ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0.011$). *RSV+* A.bronşiolitli olguların %2.9, *RSV-* A.bronşiolitli olguların %7.8'inde konjenital kalp hastalığı saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.072$). *RSV+* pnömonili olguların %2.9, *RSV-* pnömonili olguların %9.0'unda konjenital kalp hastalığı saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0.048$). *RSV+* olgular konjenital kalp hastalığının tipine göre değerlendirildiğinde siyanotik konjenital kalp hastalıklı olguların %17.8'inde (5 olgu) *RSV+* iken, asiyanotik

konjenital kalp hastalıklı olguların %20'sinde (3 olgu) RSV+ idi ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.863).

Önceden bronşiolit geçirme öyküsü, önceden alerji varlığı, ailede astım, ailede alerji ve ailede atopik dermatit varlığı sorgulandığında; önceden bronşiolit geçirme öyküsü RSV+ olguların %20.5, RSV- olguların %39.8'inde saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (p<0.001). Önceden alerji varlığı RSV+ olguların %4.3, RSV- olguların %6.2'sinde saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.382). Ailede astım RSV+ olguların %13, RSV- olguların %14.6'sında saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.554). Ailede alerji RSV+ olguların %14.6, RSV- olguların %13.92'nde saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.813). Ailede atopik dermatit öyküsü RSV+ olguların %2, RSV- olguların %1.9'unda saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=1.000). Risk faktörleri açısından RSV+ ve RSV- olguların karşılaştırması Tablo 8a'da, RSV+ A.bronşiolitli ve RSV- A.bronşiolitli olguların karşılaştırılması Tablo 8b'de, RSV+ pnömonili ve RSV- pnömonili olguların karşılaştırılması Tablo 8c'de, RSV+ A.bronşiolitli ve RSV+ pnömonili olguların karşılaştırılması Tablo 8d'de , RSV- A.bronşiolitli ve RSV-pnömonili olguların karşılaştırılması Tablo 8e'de gösterilmiştir.

Tablo 8a. RSV+ ASYE ve RSV- ASYE'li olguların risk faktörlerine göre değerlendirilmesi

	RSV+ olgular n/N (%)	RSV- olgular n/N (%)	Tüm olgular n/N (%)	P
Prematürite	12/254 (%4.7)	39/417 (%9.3)	51/671 (%7.6)	0.028
Konjenital kalp hastalığı	3/103 (%3.1)	35/417 (%8.4)	38/671 (%6.4)	0.011
Önceden bronşiolit geçirme	52/254 (%20.5)	166/417 (%39.8)	218/671 (%32.5)	<0.001
Önceden alerji varlığı	11/254 (%4.3)	26/417 (%6.2)	37/671 (%5.5)	0.382
Ailede astım varlığı	33/254 (%13.0)	61/417 (%14.6)	94/671 (%14)	0.554
Ailede alerji varlığı	37/254 (%14.6)	58/417 (%13.9)	95/671 (%14.2)	0.813
Ailede atopik dermatit varlığı	5/254 (%2.0)	8/417 (%1.9)	13/671 (%1.9)	1.000

Tablo 8b. RSV+ A.bronşiolitli ve RSV- A.bronşiolitli olguların risk faktörlerine göre değerlendirilmesi

	RSV+ A.Br. n/N (%)	RSV- A.Br. n/N (%)	Toplam A. bronşiolit n/N (%)	P
Prematürite	9/151 (%5.9)	18/217 (%8.2)	27/368 (%5.4)	0.398
Konjenital kalp hastalığı	5/151 (%3.3)	17/217 (%7.8)	22/658 (%6.4)	0.115
Önceden bronşiolit geçirme	34/151 (%22.5)	101/217 (%46.5)	135/368 (%36.7)	<0.001
Önceden alerji varlığı	9/151 (%6.0)	14/217 (%6.5)	23/368 (%6.2)	1.00
Ailede astım varlığı	24/151 (%15.9)	43/217 (%19.8)	67/368 (%18.2)	0.338
Ailede alerji varlığı	21/151 (%13.9)	41/217 (%18.9)	62/368 (%16.8)	0.209
Ailede atopik dermatit varlığı	3/151 (%2.0)	84/217 (%1.8)	7/368 (%1.9)	1.00

Tablo 8c. RSV+ pnömonili olgularla RSV- pnömonili olguların risk faktörlerine göre değerlendirilmesi

	RSV+ Pnom. n/N (%)	RSV-Pnom. n/N (%)	Toplam Pnöm. n/N (%)	P
Prematürite	3/103 (%2.9)	21/200 (%10.5)	24/303 (%7.9)	0.021
Konjenital kalp hastalığı	3/103 (%2.9)	18/200 (%9.0)	21/303 (%6.9)	0.082
Önceden bronşiolit geçirme	18/103 (%17.5)	65/200 (%32.5)	83/303 (%27.4)	0.008
Önceden alerji varlığı	2/103 (%1.9)	12/200 (%6.0)	14/303 (%4.6)	0.192
Ailede astım varlığı	9/103 (%8.7)	18/200 (%9.0)	27/303 (%8.9)	1.000
Ailede alerji varlığı	16/103 (%15.5)	17/200 (%8.5)	33/303 (%10.9)	0.095
Ailede atopik dermatit varlığı	2/103 (%1.9)	4/200 (%2.0)	6/303 (%2.0)	1.000

Tablo 8d. RSV+ A.bronşiolitli olgularla RSV+ pnömonili olguların risk faktörlerine göre değerlendirilmesi

	RSV+ A.br. n/N (%)	RSV+Pnom. n/N (%)	Toplam RSV+ olgular n/N (%)	P değeri
Prematürite	9/151 (%5.9)	3/103 (%2.9)	12/254 (%4.7)	0.261
Konjenital kalp hastalığı	5/151 (%3.3)	3/103 (%2.9)	8/254 (%3.1)	1.000
Önceden bronşiolit geçirme	34/151 (%22.5)	18/103 (%17.5)	52/254 (%20.5)	0.413
Önceden alerji varlığı	9/151 (%5.9)	2/103 (%1.9)	11/254 (%4.3)	0.208
Ailede astım varlığı	24/151 (%15.9)	9/103 (%8.7)	33/254 (%13.0)	0.140
Ailede alerji varlığı	21/151 (%13.9)	16/103 (%15.5)	37/254 (%14.6)	0.857
Ailede atopik dermatit varlığı	3/151 (%2.0)	2/103 (%1.9)	5/254 (%2.0)	1.000

Tablo 8e. RSV-A.bronşiolitli olgularla RSV-pnömonili olguların risk faktörlerine göre değerlendirilmesi

	RSV- A.br. n/N (%)	RSV-Pnom. n/N (%)	Toplam RSV- olgular n/N (%)	P değeri
Prematürite	18/217 (%8.2)	21/200 (%10.5)	39/417 (%9.3)	0.778
Konjenital kalp hastalığı	17/217 (%7.8)	18/200 (%9.0)	35/417 (%8.4)	0.801
Önceden bronşiolit geçirme	101/217 (%46.5)	65/200 (%32.5)	166/417 (%39.8)	0.003
Önceden alerji varlığı	14/217 (%6.5)	12/200 (%6.0)	26/417 (%6.2)	1.000
Ailede astım varlığı	43/217 (%19.8)	18/200 (%9.0)	61/417 (%14.6)	0.003
Ailede alerji varlığı	41/217 (%18.9)	17/200 (%8.5)	58/417 (%13.9)	0.003
Ailede atopik dermatit varlığı	4/217 (%1.8)	4/200 (%2.0)	8/417 (%1.9)	1.000

RSV enfeksiyonu sırasında düşük düzeyde ateş başlangıç semptomlarına eşlik edebilmekte ve genellikle 38°C'ı geçmemektedir (10). Bizim çalışmamızdaki tüm olgularda koltukaltı ateşleri ölçülerek kaydedildi ve $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ olduğunda ateş var olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan tüm olguların %45.1'inde (303 olgu) ateş $37,5^{\circ}\text{C}$ ve üzerinde saptandı. Ateşi olan olguların ortalama ateşleri $38.37\pm 0.63^{\circ}\text{C}$ olarak bulundu. RSV+ olgularla RSV- olgular ateş varlığı açısından karşılaştırıldığında; RSV+ olguların %45.27 (115 olgu), RSV- olguların %48.12'sinde (201 olgu) ateş saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.461$). RSV+ olguların ortalama ateşi $38,28\pm 0.66$ ve RSV- olguların ortalama ateşi 38.34 ± 0.64 olarak bulundu. RSV+ A.bronşiolitli olguların %49.0, RSV- A.bronşiolitli olguların %49.3'ünde ateş varlığı saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.955$). RSV+ A.bronşiolitli olguların ortalama ateşi $38.38\pm 0.62^{\circ}\text{C}$ RSV- A.bronşiolitli olguların ortalama ateşi $38.40\pm 0.61^{\circ}\text{C}$ olarak bulundu. RSV+ pnömonili olguların %39.8, RSV- pnömonili olguların %47.0'sinde ateş saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.233$). RSV+ pnömonili olguların ortalama ateşi $38.10\pm 0.71^{\circ}\text{C}$ ve RSV-pnömonili olguların ortalama ateşi $38.25\pm 0.66^{\circ}\text{C}$ olarak bulundu. RSV+ olgular kendi içlerinde değerlendirildiğinde RSV+A.bronşiolitli olguların %49.0, RSV+pnömonili olguların %39.8'inde ateş saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.148$). RSV+A.bronşiolitli olguların ortalama ateşi $38.38\pm 0.62^{\circ}\text{C}$ ve RSV+pnömonili olguların ortalama ateşi $38.10\pm 0.71^{\circ}\text{C}$ olarak bulundu. RSV- olgular kendi içlerinde değerlendirildiklerinde RSV-

A.bronşiolitli olguların %49.3, RSV-pnömonili olguların %47.0'sinde ateş saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.637$). RSV-A.bronşiolitli olguların ortalama ateşi $38.40\pm 0.61^{\circ}\text{C}$, RSV-pnömonili olguların ortalama ateşleri $38.25\pm 0.66^{\circ}\text{C}$ olarak bulundu. RSV+ ve RSV- olgulardaki ateş oranı Tablo 9a'da, RSV+A.bronşiolitli olgularla RSV-A.bronşiolitli olguların ateş oranları Tablo 9b'de, RSV+ pnömonili ve RSV-pnömonili olguların ateş oranları Tablo 9c'de, RSV+A.bronşiolitli ve RSV+pnömonili olguların ateş oranları Tablo 9d'de, RSV-A.bronşiolitli olgularla RSV-pnömonili olguların ateş oranları Tablo 9e'de gösterildi.

Olguların Postero-Anterior Akciğer (PA-Ac) grafileri değerlendirildiğinde, RSV+ASYE'li olguların %69.2'sinde, RSV- ASYE'li olguların ise %54.2'sinde havalanma artışı olduğu görüldü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Akut bronşiolitli olgular karşılaştırıldığında RSV+ A.bronşiolitli olguların %71.3'ünün, RSV-A.bronşiolitli olguların %51.9'unun PA-Ac grafisinde havalanma artışı olduğu görüldü ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Pnömonili olgular karşılaştırıldığında, RSV+ pnömonili olguların %66.0'sinin, RSV- pnömonili olguların %57.0'sinin PA-Ac grafilerinde havalanma artışı olduğu görüldü ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.133$). RSV+ olgular kendi içinde karşılaştırıldığında RSV+A. bronşiolitli olguların %71.3'ünün, RSV+ pnömonili olguların da %66.0'sinin PA-Ac grafisinde havalanma artışı olduğu görüldü ancak aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.369$). RSV- olgular karşılaştırıldığında RSV-A.bronşiolitli olguların PA-Ac grafilerindeki havalanma artışı oranı (%51.9) RSV- pnömonili olguların PA-Ac grafilerindeki havalanma artışı oranları (%57.0) arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.305$).

RSV+ASYE'li olguların %64.4'ünün, RSV- ASYE'li olguların da %56.9'unun PA-Ac grafilerinde infiltrasyon olduğu görüldü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.550$). Akut bronşiolitli olgular karşılaştırıldığında RSV+ A.bronşiolitli olguların %67.3'ünün, RSV-A.bronşiolitli olguların %63.1'inin PA-Ac grafisinde infiltrasyon olduğu görüldü ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.403$). Pnömonili olgular karşılaştırıldığında, RSV+ pnömonili olguların %60.2'sinin, RSV-

pnömonili olguların %49.7'sinin PA-Ac grafilerinde infiltrasyon olduğu görüldü ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.087$). RSV+ olgular kendi içinde karşılaştırıldığında RSV+A. bronşiolitli olguların %67.3'ünün, RSV+ pnömonili olguların da %60.2'sinin PA-Ac grafisinde infiltrasyon olduğu görüldü ancak aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.244$). RSV- olgular karşılaştırıldığında RSV-A.bronşiolitli olguların PA-Ac grafilerindeki infiltrasyon oranı (%63.1) ile RSV- pnömonili olguların PA-Ac grafilerindeki infiltrasyon oranı (%49.7) arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0.007$).

RSV+ ASYE'li olguların %8.4'ünün, RSV- ASYE'li olguların da %8.3'ünün PA-Ac grafilerinde (pnömoni veya atelketaziye destekleyen lobar veya atelektazik görünüm) konsolidasyon olduğu görüldü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.936$). Akut bronşiolitli olgular karşılaştırıldığında RSV+ A.bronşiolitli olguların %10'unun, RSV-A.bronşiolitli olguların %9.8'inin PA-Ac grafisinde konsolidasyon olduğu görüldü ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=1.000$). Pnömonili olgular karşılaştırıldığında, RSV+ pnömonili olguların %5.8'inin, RSV- pnömonili olguların %6.9'unun PA-Ac grafilerinde konsolidasyon olduğu görüldü ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.935$). RSV+ olgular kendi içinde karşılaştırıldığında RSV+A. bronşiolitli olguların %10'unun, RSV+ pnömonili olguların da %5.8'inin PA-Ac grafisinde konsolidasyon olduğu görüldü ancak aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.365$). RSV- olgular karşılaştırıldığında RSV-A.bronşiolitli olguların PA-Ac grafilerindeki konsolidasyon oranı (%9.8) ile RSV- pnömonili olguların PA-Ac grafilerindeki konsolidasyon oranı (%7.0) arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.397$).

RSV+ ASYE'li olguların %4.3'ünün, RSV- ASYE'li olguların da %6.9'unun PA-Ac grafilerinde kosta düzleşmesi olduğu görüldü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.224$). Akut bronşiolitli olgular karşılaştırıldığında RSV+ A.bronşiolitli olguların %6.0'sinin, RSV-A.bronşiolitli olguların %4.6'sinin PA-Ac grafisinde kosta düzleşmesi olduğu görüldü ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.748$). Pnömonili olgular karşılaştırıldığında, RSV+ pnömonili olguların %1.9'unun, RSV- pnömonili

olguların %9.6'sının PA-Ac grafilerinde kosta düzleşmesi olduğu görüldü ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0.0135$). RSV+ olgular kendi içinde karşılaştırıldığında RSV+A. bronşiolitli olguların %6.0'sının, RSV+ pnömonili olguların da %1.9'unun PA-Ac grafisinde kosta düzleşmesi olduğu görüldü ancak aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.120$). RSV- olgular karşılaştırıldığında RSV-A.bronşiolitli olguların PA-Ac grafilerindeki kosta düzleşmesi oranı (%4.6) ile RSV- pnömonili olguların PA-Ac grafilerindeki kosta düzleşmesi oranı (%9.6) arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.081$)

Tablo 9a. RSV+ ve RSV- olguların PA-Ac grafileri bulguları ve ateş varlığı açısından karşılaştırılması

PA-Ac grafi bulguları	RSV+ ASYE'li olgular n/N, (%)	RSV- ASYE'li olgular n/N, (%)	Toplam RSV+ ASYE ve RSV- ASYE'li olgular n/N, (%)	P
havalanma artışı	175/253 (%69.2)	217/401 (%54.2)	392/654 (%60.0)	p<0.001
infiltrasyon	163/253 (%64.4)	228/401 (%56.9)	391/654 (%59.8)	p=0.050
konsolidasyon	34/401 (%8.4)	21/253 (%8.3)	55/654 (%8.4)	p=0.936
kostalarda düzleşme	11/253 (%4.3)	28/401 (%6.9)	39/654 (%5.9)	p=0.224
Aksiller Ateş $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	%45.27	%48.12	%47.09	p=0.461

Tablo 9b. RSV+ A.bronşiolitli olgularla RSV-A.bronşiolitli olguların PA-Ac grafileri bulguları ve ateş varlığı açısından karşılaştırılması

PA-Ac grafi bulguları	RSV+A.br. olgular n/N, (%)	RSV-A.br. olgular n/N, (%)	Toplam A.br. olgular n/N, (%)	P
havalanma artışı	107/150 (%71.3)	111/214 (%51.9)	218/364 (%59.9)	<0.001
infiltrasyon	101/150 (%67.3)	135/214 (%63.1)	236/364 (%64.8)	0.403
konsolidasyon	15/150 (%10.0)	21/214 (%9.8)	36/364 (%9.9)	1.000
kostalarda düzleşme	9/150 (%6.0)	10/214 (%4.6)	19/364 (%5.2)	0.748
Aksiller Ateş $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	%49.0	%49.3	%48.0	p=0.955

Tablo 9c. RSV+ pnömonili olgularla RSV- pnömonili olguların ateş varlığı ve PA-Ac grafilerinin havalanma artışı ve pnömonik infiltrasyon varlığı açısından karşılaştırılması

PA-Ac grafi bulguları	RSV+pnömoni n/N, (%)	RSV-pnömoni n/N, (%)	Toplam pnömonili olgular n/N, (%)	P
havalanma artışı	68/103 (%66.0)	106/187 (%57.0)	174/290 (%60.2)	0.120
infiltrasyon	62/103 (%60.2)	93/187 (%49.7)	155/290 (%53.4)	0.087
konsolidasyon	6/103 (%5.8)	13/187 (%6.9)	19/290 (%6.5)	0.935
kostalarda düzleşme	2/103 (1.9)	18/187 (%9.6)	20/290 (%6.9)	0.013
Aksiller Ateş (≥37,5°C)	%39.8	%47.0	%44.55	0.233

Tablo 9d. RSV+ A.bronşiolitli ve RSV+ pnömonili olguların ateş varlığı ve PA-Ac grafilerinin havalanma artışı ve pnömonik infiltrasyon varlığı açısından karşılaştırılması

PA-Ac grafi bulguları	RSV+A.br. n/N, (%)	RSV+pnömoni n/N, (%)	Toplam RSV+ n/N, (%)	P
havalanma artışı	107/150 (%71.3)	68/103 (%66.0)	175/253 (%69.2)	0.369
infiltrasyon	101/150 (%67.3)	62/103 (%60.2)	163/253 (%64.4)	0.244
konsolidasyon	15/150 (%10.0)	6/103 (%5.9)	21/253 (%8.4)	0.365
kostalarda düzleşme	9/150 (%6.0)	2/103 (%1.9)	11/253 (%4.3)	0.120
Ateş (≥37,5°C)	%49.0	%39.8	%45.27	0.148

Tablo 9e. RSV- A.bronşiolitli ve RSV-pnömonili olguların ateş varlığı ve PA-Ac grafilerinin havalanma artışı ve pnömonik infiltrasyon varlığı açısından karşılaştırılması

PA-Ac grafi bulguları	RSV-A.br. olgular n/N, (%)	RSV-pnömoni n/N, (%)	Toplam RSV- n/N, (%)	P
havalanma artışı	111/214 (%51.9)	106/187 (%57.0)	217/401 (%54.2)	0.305
infiltrasyon	135/214 (%63.1)	93/187 (%49.7)	228/401 (%56.9)	0.007
konsolidasyon	21/214 (%9.8)	13/187 (%7.0)	34/401 (%8.5)	0.397
kostalarda düzleşme	10/214 (%4.6)	18/187 (%9.6)	28/401 (%7.0)	0.081
Ateş (≥37,5°C)	%49.3	%47	%48.2	0.637

Tüm olguların %90.6'sına (608/671 olgu) yatışı sırasında antibiyotik tedavisi başlandığı saptandı. *RSV+* ASYE'li olguların %88.2'sine (224/254 olgu), *RSV-* ASYE'li olguların %92.0'sine (384/417 olgu) antibiyotik başlandığı görüldü ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.093$). *RSV+A*.bronşiolitli olguların %85.4'üne (*RSV-A*.bronşiolitli olguların %90.3'üne antibiyotik başlandığı görüldü ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.151$). *RSV+pnömonili* olguların %92.2'sine, *RSV-pnömonili* olguların %94.0'üne antibiyotik başlandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.557$). *RSV+A*.bronşiolitli ve *RSV+pnömonili* olgular antibiyotik başlanması açısından karşılaştırıldığında (%85.4 ve %92.2) aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.099$). *RSV-A*.bronşiolitli ve *RSV-pnömonili* olgular antibiyotik başlanması açısından karşılaştırıldığında (%90.3 ve %94.0) aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.165$).

Olguların yoğun bakımda izlenmeleri değerlendirildiğinde tüm olguların %12.36'sının (83 olgu) tedavi sırasında yoğun bakımda izlendiği saptandı. *RSV+* olgulardan %10.2'si (26 olgu), *RSV-* olgulardan da %13.6'sı (57 olgu) yoğun bakım desteği almıştı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.190$). *RSV+A*.bronşiolitli olgulardan %8.6'sı, *RSV-A*.bronşiolitli olgulardan %11.5'i yoğun bakımda tedavi görmüştü ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.367$). *RSV+pnömonili* olgulardan %12.6'sı, *RSV-pnömonili* olgulardan %16.0'sı yoğun bakımda tedavi aldı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.433$). *RSV+A*.bronşiolitli ve *RSV+pnömonili* olgular yoğun bakım tedavisi alma açısından karşılaştırıldığında (%8.6 ve %12.6) aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.300$). *RSV-A*.bronşiolitli ve *RSV-pnömonili* olgular karşılaştırıldığında, yoğun bakımda tedavi alma yönünden (%11.5 ve %16.0) aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.183$).

Olguların direkt tıbbi yatış maliyetleri değerlendirildi. Direkt tıbbi maliyetler; doktor, hastaneye yatış ve laboratuvar tanısı ve tedavi maliyetlerini içermektedir. *RSV+* ASYE'li olguların yattıkları süreçteki antibiyotik maliyetleri ortalama 187.5 ± 988.6 TL, medyan değeri 44.5 TL (0 TL-13 844TL) olarak saptanırken, *RSV-* ASYE'li olguların antibiyotik maliyeti

ortalama 163.4±426.8 TL medyan değeri 60 TL (0 TL-6 000 TL) olarak bulunmuştur ve aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.002). Olguların antibiyotik dışı maliyetleri karşılaştırıldığında RSV+ ASYE'li olgularda ortalama 1432.3±3288.6 TL, medyan 542 TL (11 TL-33 781 TL), RSV- ASYE'li olgularda ortalama 1654.2±4726.6, medyan 577.5 TL (9 TL- 57 181 TL) olarak saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.428). Toplam direkt tıbbi maliyetleri karşılaştırıldığında RSV+ ASYE'li olgularda ortalama 1 652.2±4 078.8 TL, medyan 602 TL (11TL-38 781 TL) ve RSV- ASYE'li olgularda ortalama 1867.5±4935.0 TL, medyan 626 TL (9 TL- 57 489 TL) olarak bulundu ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.228). Tablo 10a'da RSV+ ASYE ve RSV- ASYE'li olguların antibiyotik, antibiyotik dışı ve toplam direkt tıbbi maliyetlerinin medyan değerine göre karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 10a. RSV+ ASYE ve RSV- ASYE'li olguların antibiyotik, antibiyotik dışı ve toplam direkt tıbbi maliyetlerinin medyan değerine göre karşılaştırılması

Direkt Tıbbi Maliyetler	RSV+ ASYE Ortalama (X±SD) Medyan (en az-en çok)	RSV-ASYE Ortalama (X±SD) Medyan (en az-en çok)	Toplam ASYE Ortalama (X±SD) Medyan (en az-en çok)	P değeri
Antibiyotik maliyeti TL	187.5±988.6 TL 44.5 TL (0TL -13 844TL)	163.4±426.8 TL 60 TL (0TL -6 000TL)	172.7±698.6 TL 55 TL (0TL -13 844TL)	0.002
Antibiyotik dışı maliyet TL	1432.3±3288.6 TL 542 TL (11TL -33 781TL)	1654.2±4726.6 TL 577.5 TL 9TL -57 181TL)	1568.6±4228.6 TL 549 TL (9TL -57 181TL)	0.428
Toplam maliyet TL	1652.2±4078.8 TL 602 TL (11TL -38 781TL)	1867.5±4935.0 TL 646 TL (9TL -57 489)	1784.4±4621.3 TL 626 TL (9TL -57 489 TL)	0.228

Akut bronşiolitli olgular değerlendirildiğinde RSV+A.bronşiolitli olguların yatış sırasındaki antibiyotik maliyeti ortalama 185.1±1176.9 TL, medyan değeri 40 TL (0TL-13 844TL), RSV-A.bronşiolitli olguların antibiyotik maliyeti ortalama 192.7±401.1 TL, medyan değeri 61TL (0TL-2 773TL) saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (p<0.001). Olguların antibiyotik dışı maliyetleri incelendiğinde RSV+A.bronşiolitli olguların maliyeti ortalama 1

313.8±2 830.8 TL, medyan değer 541 TL (11TL-23 675 TL), RSV-A.bronşiolitli olguların ortalama 1 901.2±6 038.2 TL, medyan 596TL (9TL-57 181 TL) saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.489). Olguların toplam maliyetleri incelendiğinde RSV+A.bronşiolitli olguların maliyeti ortalama 1 555.5±3 826.9 TL, medyan değer 602TL (11TL-37 519TL), RSV-A.bronşiolitli olguların ortalama 2 107.6±6 170.0 TL, medyan 700TL (9 TL-57 489TL) saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.489). Tablo 10b'de RSV+A.bronşiolitli ve RSV-A.bronşiolitli olguların antibiyotik, antibiyotik dışı ve toplam maliyetlerinin medyan değerine göre karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 10b. RSV+A.bronşiolitli ve RSV-A.bronşiolitli olguların antibiyotik, antibiyotik dışı ve toplam maliyetlerinin medyan değerine göre karşılaştırılması

Direkt Tıbbi Maliyetler	RSV+ A.bronşiolit Ortalama (X±SD) Medyan (en az-en çok)	RSV-A.bronşiolit Ortalama (X±SD) Medyan (en az-en çok)	Toplam A.br. olgular Ortalama (X±SD) Medyan (en az-en çok)	P değeri
Antibiyotik maliyeti TL	185.1±1176.9 TL 40 TL (0TL -13 844TL)	192.7±401.1 TL 61 TL (0TL -2 773TL)	172.0±1133.9 TL 50 TL (0TL -13 844TL)	<0.001
Antibiyotik dışı direkt tıbbi maliyet	1313.8±2830.8 TL 541 TL (11TL -23 675TL)	1901.2±6038.2 TL 596 TL (9TL -57 181TL)	1216.6±2747.1 TL 576 TL (9TL -57 181TL)	0.489
Toplam direkt tıbbi maliyet	1555.5±3826.9 TL 602 TL (11TL -37 519TL)	2107.6±6170.0 700 TL (9TL -57 489TL)	1442.2±3706.2 TL 640 TL (9TL -57 489TL)	0.489

Pnömonili olgular değerlendirildiğinde RSV+pnömonili olguların yatış sırasındaki antibiyotik maliyeti ortalama 190.8±643.9 TL, medyan değeri 56 TL (0TL-5 000TL), RSV-pnömonili olguların antibiyotik maliyeti ortalama 131.2±452.3 TL, medyan değeri 60TL (0TL-6 000TL) saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.604). Olguların antibiyotik dışı maliyetleri incelendiğinde RSV+pnömonili olguların ortalama 1 598.2±3 848.5 TL, medyan değeri 545 TL (30TL-33 781TL), RSV-pnömonili olguların ortalama 1 382.8±2 607.8 TL, medyan maliyeti 544.5TL (30TL-23 722TL) saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.753). Olguların

toplam maliyetleri incelendiğinde *RSV*+pnömonili olguların maliyeti ortalama 1 787.7±4 423.7 TL, medyan değer 604.5TL (41TL-38 781TL), *RSV*-pnömonili olguların ortalama 1603.7±3045.7 TL, medyan 616TL (32TL-23 978TL) saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.640$). Tablo 10c'de *RSV*+pnömonili ve *RSV*-pnömonili olguların antibiyotik, antibiyotik dışı ve toplam maliyetlerinin medyan değerine göre karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 10c. *RSV*+pnömonili ve *RSV*-pnömonili olguların antibiyotik, antibiyotik dışı ve toplam maliyetlerinin medyan değerine göre karşılaştırılması

Direkt Tıbbi Maliyetler	<i>RSV</i> + pnömoni Ortalama (X±SD) Medyan (en az-en çok)	<i>RSV</i> -pnömoni Ortalama (X±SD) Medyan (en az-en çok)	Toplam pnömonili olgu Ortalama (X±SD) Medyan (en az-en çok)	P değeri
Antibiyotik maliyeti TL	190.8±643.9 TL 56 TL (0TL -5 000TL)	131.2±452.3 TL 60 TL (0TL -6 000TL)	157.9±464.0 TL 57.5 TL (0TL -6 000TL)	0.604
Antibiyotik dışı direkt tıbbi maliyet TL	1313.8±2830.8 TL 545 TL (30TL-33 781TL)	1382.8±2607.8 TL 544 TL (30TL -23 722TL)	1 516.8±4 406.9 TL 545 TL (30TL -33 781TL)	0.753
Toplam direkt tıbbi maliyet TL	1787.7±4423.7 TL 604 TL (41TL -38 781TL)	1603.7±3045.7 TL 616 TL (32TL -23 978TL)	1 719.0±4 677.8 TL 616 TL 32TL -38 781TL)	0.640

RSV+ olgular kendi içlerinde değerlendirildiğinde *RSV*+A.bronşiolitli olguların yatış sırasındaki antibiyotik maliyeti ortalama 185.1±1176.9 TL, medyan değeri 40 TL (0TL-13 844TL), *RSV*+pnömonili olguların antibiyotik maliyeti ortalama 190.8±643.9 TL, medyan değeri 56 TL (0TL-5 000TL) saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0.011$). Olguların antibiyotik dışı maliyetleri incelendiğinde *RSV*+A.bronşiolitli olguların maliyeti ortalama 1 313.8±2 830.8 TL, medyan değer 541 TL (11TL-23 675 TL), *RSV*+pnömonili olguların ortalama 1 598.2±3 848.5 TL, medyan 545 TL (30TL-33 781TL) saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.862$). Olguların toplam maliyetleri incelendiğinde *RSV*+A.bronşiolitli olguların maliyeti ortalama 1 555.5±3 826.9 TL, medyan değer 602TL (11TL-37 519TL), *RSV*+pnömonili olguların ortalama 1 787.7±4 423.7 TL, medyan 604.5TL (41TL-38 781TL) saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.856$). Tablo 10d'de *RSV*+A.bronşiolitli ve

RSV-pnömonili olguların antibiyotik, antibiyotik dışı ve toplam maliyetlerinin medyan değerine göre karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 10d. *RSV*+*A*.bronşiolitli ve *RSV*+pnömonili olguların antibiyotik, antibiyotik dışı ve toplam maliyetlerinin medyan değerine göre karşılaştırılması

Direkt Tıbbi Maliyetler	<i>RSV</i> + <i>A</i> .bronşiolit Ortalama (X±SD) Medyan (en az-en çok)	<i>RSV</i> + pnömoni Ortalama (X±SD) Medyan (en az-en çok)	Toplam <i>RSV</i> + ASYE Ortalama (X±SD) Medyan (en az-en çok)	P değeri
Antibiyotik maliyeti TL	185.1±1176.9 TL 40 TL (0TL -13 844TL)	190.8±643.9 TL 56 TL (0TL -5 000TL)	187.5±988.6 TL 44.5 TL (0TL -13 844TL)	0.011
Antibiyotik dışı direkt tıbbi maliyet TL	1313.8±2830.8 TL 541 TL (11TL -23 675TL)	1313.8±2830.8 TL 545 TL (30TL-33 781TL)	1432.3±3288.6 TL 542 TL (11TL -33 781TL)	0.862
Toplam direkt tıbbi maliyet TL	1555.5±3826.9 TL 602 TL (11TL -37 519TL)	1787.7±4423.7 TL 604 TL (41TL -38 781TL)	1652.2±4078.8 TL 602 TL (11TL -38 781TL)	0.856

RSV- olgular kendi içlerinde değerlendirildiğinde *RSV*-*A*.bronşiolitli olguların yatış sırasındaki antibiyotik maliyeti ortalama 192.7±401.1 TL, medyan değeri 61TL (0TL-2 773TL), *RSV*-pnömonili olguların antibiyotik maliyeti ortalama 131.2±452.3 TL, medyan değeri 60TL (0TL-6 000TL) saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.642). Olguların antibiyotik dışı maliyetleri incelendiğinde *RSV*-*A*.bronşiolitli olguların maliyeti ortalama 1 901.2±6 038.2 TL, medyan değer 596 TL (9TL- 57 181 TL), *RSV*-pnömonili olguların maliyeti ortalama 1 382.8±2 607.8 TL, medyan 544.5TL (30TL-23 722 TL) saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.871). Olguların toplam maliyetleri incelendiğinde *RSV*-*A*.bronşiolitli olguların toplam maliyeti ortalama 2 107.6±6 170.0 TL, medyan değer 700TL (9 TL-57 489TL), *RSV*-pnömonili olguların toplam maliyeti ortalama 1 603.7±3 045.7 TL, medyan değeri 616TL (32TL- 23 938TL) saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.553). Tablo 10e'de *RSV*-*A*.bronşiolitli ve *RSV*-pnömonili olguların antibiyotik, antibiyotik dışı ve toplam maliyetlerinin medyan değerine göre karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 10e. RSV-A.bronşiolitli ve RSV-pnömonili olguların antibiyotik, antibiyotik dışı ve toplam maliyetlerinin medyan değerine göre karşılaştırılması

Direkt Tıbbi Maliyetler	RSV-A.bronşiolit Ortalama (X±SD) Medyan (en az-en çok)	RSV-pnömoni Ortalama (X±SD) Medyan (en az-en çok)	RSV-ASYE Ortalama (X±SD) Medyan (en az-en çok)	P değeri
Antibiyotik maliyeti TL	192.7±401.1 TL 61 TL (0TL -2 773TL)	131.2±452.3 TL 60 TL (0TL -6 000TL)	163.4±426.8 TL 60 TL (0TL -6 000TL)	0.642
Antibiyotik dışı maliyet TL	1901.2±6038.2 TL 596 TL (9TL- 57 181TL)	1382.8±2607.8 TL 544 TL (30TL -23 722TL)	1654.2±4726.6 TL 577.5 TL 9TL -57 181TL)	0.871
Toplam maliyet TL	2107.6±6170.0 700 TL (9TL – 57 489TL)	1603.7±3045.7 TL 616 TL (32TL -23 978TL)	1867.5±4935.0 TL 646 TL (9TL -57 489)	0.553

Çalışmaya katılan tüm olguların alt gruplarına göre ortalama antibiyotik, antibiyotik dışı ve toplam yatış maliyetleri hesaplandı. Bu sonuçlar Tablo 11a'de ortalama±SD olarak verilmiştir.

Tablo 11a. ASYE nedeniyle yatan olguların ortalama antibiyotik, antibiyotik dışı ve toplam maliyetlerinin olgu başına değerlendirmesi

	n/N %	Antibiyotik maliyeti/ olgu başına (TL)	Toplam antibiyotik maliyeti	Antibiyotik dışı maliyet/ olgu başına (TL)	Toplam antibiyotik dışı maliyeti	Toplam direkt tıbbi yatış maliyeti /olgu başına (TL)	Toplam direkt tıbbi yatış maliyeti
RSV+A.br	151/671 %22.5	185.1±1176.9	27 950.1	1313.8±2830.8	198 383.8	1555.5±3826.9	234 880.5
RSV+pnöm	103/671 %15.2	190.8±643.9	19 652.4	1598.2±3848.5	164 614.6	1787.7±4423.7	184 133.1
RSV-A.br	217/671 %32.5	192.7±401.1	41 815.9	1901.2±6038.2	412 560.4	2107.6±6170.0	457 349.2
RSV-pnöm	200/671 %29.8	131.2±452.3	26 240	1382.8±2607.8	276 560	1603.7±3045.7	320 740
RSV+ ASYE	254/671 %37.9	187.5±988.6	47 625	1432.3±3288.6	363 804.2	1652.2±4078.8	419 658.8
RSV-ASYE	417/671 %62.1	163.4±426.8	68 137	1654.2±4726.6	689 801.4	1867.5±4935.0	778 747.5
Çalışmadaki tüm olgular	671/671 %100	172.7±698.6	115 412	1568.6±4228.6	1 052 530.6	1784.4±4621.3	1 197 332.4

Tablo 11b. ASYE nedeniyle yatan olguların ortalama antibiyotik, antibiyotik dışı ve toplam direkt tıbbi maliyetlerinin olgu başına değerlendirmesi (TL,\$, € eşdeğerleri ile birlikte)

	n/N %		Antibiyotik maliyeti/ olgu başına	Toplam antibiyotik maliyeti	Antibiyotik dışı maliyet/ olgu başına	Toplam antibiyotik dışı maliyeti	Yatış maliyeti/ olgu başına	Toplam direkt tıbbi yatış maliyeti
RSV+A.br	151/671 %22.5	TL \$ €	185.1 101.9 80.77	27 950.1 15 396.9 12 197.2	1 313.8 723.7 573.3	198 383.8 109 284.3 86 573.7	1555.5 856.8 678.8	234 880.5 129 389.3 102 500.7
RSV+pnöm	103/671 %15.2	TL \$ €	190.8 105.1 83.2	19 652.4 10 825.9 8 576.2	1598.2 880.4 697.4	164 614.6 90 681.7 71 837.0	1787.7 984.7 780.1	184 133.1 101 433.9 80 354.8
RSV-A.br	217/671 %32.5	TL \$ €	192.7 106.1 661.0	41 815.9 23 035.2 18 248.2	1 901.2 1 047.3 829.6	412 560.4 228 921.0 181 348.6	2107.6 1 161.0 919.7	457 349.2 251 941.3 199 585.0
RSV-pnöm	200/671 %29.8	TL \$ €	131.2 72.2 57.2	26 240 14 454.9 11 451.0	1 382.8 761.7 603.4	276 560 152 349.4 120 689.5	1603.7 883.4 699.8	320 740.0 176 687.0 139 969.4
RSV+ ASYE	254/671 %37.9	TL \$ €	187.5 103.2 81.8	47 625 26 235.3 20 783.3	1 432.3 789.0 625.0	363 804.2 200 409.5 158 762.4	1652.2 910.1 721.0	419 658.8 231 178.7 183 137.1
RSV-ASYE	417/671 %62.1	TL \$ €	163.4 90.0 71.3	68 137 37 534.8 29 734.6	1 654.2 911.1 721.8	689 801.4 379 993.0 301 026.1	1867.5 1 028.7 814.9	778 747.5 428 991.0 339 841.8
Çalışmadaki tüm olgular	671/671 %100	TL \$ €	172.7 95.1 75.3	115 412 65 577.3 50 365.2	1 568.6 864.0 684.5	1 052 530.6 579 810.8 459 319.4	1784.4 982.9 778.7	1 197 332.4 659 578.2 522 510.3

Çalışmaya katılan olguların aylara göre ve RSV+ ve RSV- olma durumlarına göre ortalama kişibaşı antibiyotik, antibiyotik dışı ve toplam maliyetleri hesaplanmış, tahmini Bursa ve tüm Türkiye yatış sayılarına göre kümülatif antibiyotik, antibiyotik dışı ve toplam maliyetlerin yansıması hesaplanmıştır. Bu hesaplamalardan RSV+ ASYE'li olguların sonuçları Tablo 12a'da, RSV- ASYE'li olguların sonuçları Tablo 12b'de gösterilmiştir.

Tablo12a. RSV+ASVE olgularının aylara göre kişibaşı, kümülatif ve toplam direkt tıbbi maliyetleri (TL)

Aylar	n	Olgu başına maliyet			Bursa yansıtılmış tahmini kümülatif/toplam maliyet*			Türkiye yansıtılmış tahmini kümülatif/toplam maliyet*				
		N:254			N: Tahmini 376			N: Tahmini 18 800				
		Antibiyotik	Antibiyotik dışı Maliyet	Yatıştaki toplam Maliyet	n*	Antibiyotik	Antibiyotik dışı Maliyet	Yatıştaki toplam maliyet	n*	Antibiyotik	Antibiyotik dışı Maliyet	Yatıştaki toplam maliyet
Ocak	57	67.6	1 184.6	1 251.7	84	5 678.4	99 506.4	105 142.8	4250	287 300	5 034 550	5 319 725
şubat	39	223.8	1 701.5	1 923.1	58	12 980.4	98 687	111 539.8	2900	649 020	4 934 350	5 576 990
Mart	49	119.6	1 181.1	1 315.0	72	8 611.2	85 039.2	94 680.0	3600	430 560	4 251 960	4 734 000
Nisan	54	80.8	1 080.6	1 315.6	80	6 464.0	86 448	105 248.0	4000	323 200	4 322 400	5 262 400
Mayıs	9	120.1	893.1	1 018.5	14	1 681.4	893.1	14 259	700	84 070	625 170	712 950
Haziran	7	2 720.1	8 647.5	11 367.7	11	29 921.1	95 122.5	125 044.7	550	1 496 055	4 756 125	6 252 235
Temmuz	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ağustos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyll	1	0	140.0	140.0	1	0	140.0	140	50	0	7 000	7 000
Ekim	1	25.0	5 746.0	5 771.0	1	25.0	5746.0	5 771.0	50	1 250	287 300	288 550
Kasım	2	95.0	1 046.5	1 141.5	3	285.0	3 139.5	3 424.5	100	9 500	104 650	111 415
Aralık	35	93.7	943.7	1 031.8	52	4 966.1	49 072.4	53 653.6	2600	243 620	2 453 620	2 682 680
Toplam	254	187.5	1 432.3	1 652.2	376	70 500	538 544.4	621 227.2	18 800	3 525 000	26 927 240	31 061 360

Tablo-12b: RSV-ASYE olgularının aylara göre kişi başı, kümülatif ve toplam direkt tıbbi maliyetleri (TL)

Aylar	n	Hasta başı maliyet N:417			Bursa kümülatif/toplam maliyet* N: Tahmini 618				Türkiye kümülatif/toplam maliyet* N: Tahmini 30 900			
		Antibiyotik	Antibiyotik dışı Maliyet	Yatıştaki toplam Maliyet	n*	Antibiyotik	Antibiyotik dışı Maliyet	Yatıştaki toplam maliyet	n*	Antibiyotik	Antibiyotik dışı Maliyet	Yatıştaki toplam maliyet
Ocak	59	156.3	1 513.7	1724.8	88	13 754.4	133 205.66	151 782.4	4400	687 720	6 660 280	7 589 120
Şubat	40	276.2	4 695.1	4973.1	60	16 572.0	281 706.0	298 386	3000	828 600	14 085 300	14 919 300
Mart	91	144.8	1 414.9	1719.4	135	19 548.0	191 011.5	232 119	6750	977 400	9 550 575	11 605 950
Nisan	61	76.5	1 453.7	1549.0	90	6 885	130 833.0	139 410	4500	344 250	6 541 650	6 970 500
Mayıs	28	96.1	816.3	996.0	42	4 036.2	34 284.6	41 832	2100	201 810	1 714 230	2 091 600
Haziran	22	369.7	1 857.1	2226.9	33	12 200.1	61 284.3	48 991.8	1650	610 005	3 064 215	2 449 590
Temmuz	15	329.0	1 325.6	1638.0	22	7 238	29 163.2	36 036	1100	361 900	1 458 160	1 801 800
Ağustos	7	102.6	943.5	1046.1	10	1 026	9435	10 461	500	51 300	467 500	523 050
Eylül	15	45.3	708.5	753.9	22	996.6	15 587	16 585.8	1100	49 830	779 350	829 290
Ekim	12	60.8	1 829.1	1888.9	18	1 094.4	32 923.8	34 000.2	900	54 720	1 646 190	1 700 010
Kasım	21	333.5	1 353.0	1685.7	30	7 003.5	40 590	50 571	1500	350 175	2 029 500	2 528 550
Aralık	46	114.4	1 092.9	1207.3	68	7 779.2	74 317.2	82 096.4	3400	388 960	3 715 860	4 104 820
Toplam	417	163.4	1 654.2	1867.5	618	100 981.2	1 022 295.6	1 154 115	30 900	5 049 060	51 114 780	57 705 750

Çalışmaya katılan olgular hem yaş gruplarına hem de *RSV+* ASYE ile *RSV-* ASYE ve *RSV+A*.bronşiolit ve *RSV+* pnömoni olma durumlarına göre değerlendirilerek her yaş grubuna ait antibiyotik, antibiyotik dışı ve toplam maliyetler hesaplanmıştır. Bu maliyetlerin 2012 yılı, yıl ortası Merkez Bankası Döviz Kuru verilerine göre Amerikan Doları ve Euro bazında eşdeğer maliyetleri Tablo 13a ve 13b'de gösterilmiştir.

Tablo 13a. RSV+ ASYE ve RSV- ASYE nedeniyle yatan olguların yaş gruplarına göre Türk Lirası, Amerikan Doları ve Euro bazında maliyetlerinin değerlendirilmesi

Yaş grubu	RSV+ ASYE n=254					RSV- ASYE n=417					Toplam ASYE (RSV+ ve RSV-) N=671				
	n/N %	TL \$ €	Antibiyotik maliyeti TL/ \$/ €	Antibiyotik dışı maliyet TL/ \$/ €	Toplam maliyet TL/ \$/ €	n/N %	TL \$ €	Antibiyotik maliyeti TL/ \$/ €	Antibiyotik dışı maliyet TL/ \$/ €	Toplam maliyet TL/ \$/ €	n/N %	TL \$ €	Antibiyotik maliyeti TL/ \$/ €	Antibiyotik dışı maliyet TL/ \$/ €	Toplam maliyet TL/ \$/ €
0-3 ay	123/254 %48.4	TL \$ €	161.4 88.9 70.4	1 713.7 944.0 747.8	1 938.8 1 068.0 846.0	134/417 %32.1	TL \$ €	184.5 101.6 80.5	2 216.2 1 220.8 967.1	2 544.4 1 401.6 1 110.3	257/671 %	TL \$ €	172.9 95.2 75.4	1 964.9 1 082.4 857.4	2 241.6 1 234.8 978.2
4-6 ay	54/254 %21.2	TL \$ €	72.2 39.7 31.5	850.0 468.2 370.9	922.3 508.0 402.4	92/417 %22.0	TL \$ €	205.8 113.3 89.8	1 911.2 1 052.8 834.0	2 121.0 1 168.4 925.5	146/671	TL \$ €	155.9 85.8 68.0	1 515.2 834.6 661.2	1 673.6 921.9 730.3
7-11 ay	43/254 %16.9	TL \$ €	67.3 37.0 29.3	563.9 310.6 246.0	640.2 352.6 279.3	90/417 %21.5	TL \$ €	111.0 61.1 48.4	898.0 494.6 391.8	1 014.7 558.9 442.8	133/671	TL \$ €	96.6 53.2 42.1	787.5 433.8 343.6	890.9 490.7 388.7
12-24 ay	34/254 %13.3	TL \$ €	695.0 382.8 303.2	2 661.2 1 465.9 1 161.3	3 354.3 1 847.7 1 463.8	101/417 %24.2	TL \$ €	143.8 79.2 62.7	1 386.8 763.9 605.1	1 545.8 851.5 674.5	135/671	TL \$ €	273.5 150.6 119.3	1 686.6 929.1 736.0	1 971.4 1 085.9 860.3
Toplam	254/254 %100	TL \$ €	187.5 103.2 81.8	1 432.3 789.0 625.0	1 652.2 910.1 721.0	417/417% 100	TL \$ €	163.4 90.0 71.3	1 654.2 911.2 721.8	1 867.5 1 028.7 814.9	671/671	TL \$ €	172.7 95.1 75.3	1 568.6 864.0 684.5	1 784.4 982.9 778.7

Tablo 13b. RSV+ A.bronşioliti ve RSV+ pnömoni nedeniyle yatan olguların yaş gruplarına göre Türk Lirası, Amerikan Doları ve Euro bazında maliyetlerinin değerlendirilmesi

Yaş grubu	RSV+ _{A.bronşiolit} n=151					RSV+ _{pnömoni} n=103					Toplam RSV+ N=254				
	n/N %	TL \$ €	Antibiyotik maliyeti TL/ \$/ €	Antibiyotik dışı maliyet TL/ \$/ €	Toplam maliyet TL/ \$/ €	n/N %	TL \$ €	Antibiyotik maliyeti TL/ \$/ €	Antibiyotik dışı maliyet TL/ \$/ €	Toplam maliyet TL/ \$/ €	n/N %	TL \$ €	Antibiyotik maliyeti TL/ \$/ €	Antibiyotik dışı maliyet TL/ \$/ €	Toplam maliyet TL/ \$/ €
0-3 ay	70/151 %46.3	TL \$ €	83.2 45.8 15.8	1 310.7 722.0 571.9	1 505.9 829.5 657.1	53/103 %51.4	TL \$ €	262.5 144.6 114.5	2 235.2 1 231.3 975.4	2 499.1 1 376.6 1 090.5	123/123 %100	TL \$ €	161.4 88.9 70.4	1 713.7 944.0 747.8	1 938.8 1 068.0 846.0
4-6 ay	34/151 %22.5	TL \$ €	77.8 42.8 33.9	964.2 531.1 420.7	1 042.1 574.0 454.7	20/103 %19.4	TL \$ €	63.0 34.7 27.4	661.7 364.5 288.7	724.7 399.2 316.2	54/54 %100	TL \$ €	72.2 39.7 31.5	850.0 468.2 370.9	922.3 508.0 402.4
7-11 ay	23/151 %15.2	TL \$ €	74.0 40.7 32.3	562.3 309.7 245.3	658.1 362.5 287.1	20/103 %19.4	TL \$ €	59.8 32.9 26.0	565.7 311.6 246.8	620.5 341.8 270.7	43/43 %100	TL \$ €	67.3 37.0 29.3	563.9 310.6 246.0	640.2 352.6 279.3
12-24 ay	24/151 %15.8	TL \$ €	854.1 470.5 372.7	2 801.7 1 543.3 1 222.6	3 658.4 2 015.3 1 596.5	10/103 %9.7	TL \$ €	359.0 197.7 156.6	2 364.5 1 302.5 1 031.8	2 712.4 1 494.1 1 183.6	34/34 %100	TL \$ €	695.0 382.8 303.2	2 661.2 1 465.9 1 161.3	3 354.3 1 847.7 1 463.8
Toplam	151/151 %100	TL \$ €	185.1 101.9 80.7	1 313.8 723.7 573.3	1 555.5 856.8 678.8	103/103 %100	TL \$ €	190.8 105.1 83.2	1 598.2 880.4 697.4	1 787.7 984.7 780.1	254/254 %100	TL \$ €	187.5 103.2 81.8	1 432.3 789.0 625.0	1 652.2 910.1 721.0

TARTIŞMA

RSV bir yaş altı çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının en sık etkenidir ve önemli bir hastalık yükü oluşturur (241). Tüm dünya üzerinde 5 yaş altı çocuklarda *RSV*'ye bağlı yılda 34 milyon ASYE epizotu ortaya çıktığı, bunların da yılda 3.4 milyon hastane yatışına neden olduğu tahmin edilmektedir (242). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) *RSV*'ye bağlı ASYE yıllık yaklaşık 120.000 çocuk hasta yatışına neden olmakta ve bu oran giderek artmaktadır (243,244). Amerika'daki rakamların Türkiye'ye nüfus itibarıyla yansıtılması ile [ABD nüfusu Nisan 2013 itibarıyla 315 694 000, Türkiye nüfusu ise Aralık 2012 itibarıyla 75 627 384] ülkemizde her yaştan çocuklarda ortalama 30 000 *RSV* kaynaklı yatış olacağı tahmin edilebilir (245,246). Bizim çalışmamızdan yola çıkarak yaptığımız projeksiyonda Bursa il merkezinde ve Türkiye'de yılda ≤ 2 yaşta *RSV*+ ASYE nedeniyle sırasıyla 376 ve 18 800 yatış olacağı tahmin edildi. Buna göre Türkiye'de ≤ 2 yaşta yıllık *RSV*+ ASYE nedenli yatış sayısı ($\leq 2y$; 18 800) ABD'den örnek alınarak nüfusa göre sanal yansıtılmış yatış sayılarından tüm yaşlar (yaklaşık 30.000) düşük bulundu, ancak bizim rakamlarımızın sadece ≤ 2 yaşta içerdiği dikkate alınmalıdır. Tüm yaşlar dikkate alındığında bu rakamlar ABD ile kıyaslanabilir düzeyde olarak tahmin edilebilir.

Diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi, *RSV* enfeksiyonunun tanısında da kültürde etkenin üretilmesi altın standart olmasına rağmen, 3-7 gün gibi uzun bir sürede sonuç vermesi, çevre koşullarından etkilenmesi ve her hastanede kolay bulunabilir/uygulanabilir olmaması nedeniyle *RSV* tanısında en sık olarak Enzim Linked Immunsorbent Assay (EIA) veya direkt veya indirekt immunfloresan (IFA) yöntemi ile burun yıkama veya sürüntü örneklerinden çalışılan hızlı antijen testleri kullanılmaktadır. *RSV* tanısında serolojik olarak da çift serum örneğinde *RSV* IgG titrelerinde 2-4 kat artış veya tek örnekte *RSV* IgM pozitifliği gösterilerek de tanı konulabilir. Ancak serolojik tanı yöntemlerini etkileyen birçok faktör (maternal antikorların IgG'yi etkilemesi, hastalığın erken döneminde IgM'lerin negatif saptanması gibi) serolojik testlerin güvenilirliğini zedeler ve akut tanıda

kullanılmasını engeller (99). Bu nedenle hızlı antijen tanı testleri, tanıda daha çok kullanılır. Kültür metoduna göre kıyaslandığında hızlı antijen testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü %60-95 (genelde %80-90) arasında değişmektedir ve bu oran güvenli kabul edilir (42,247). Bu nedenle RSV tanısında en çok hızlı antijen testleri kullanılır.

Tüm dünyada RSV enfeksiyonları <5 yaş çocuklarda, özellikle de <2 yaşta ASYE'ler arasında önemli bir yer tutmaktadır. La Via WV. ve ark. (248) Kaliforniya'da 1993'e kadar RSV enfeksiyonu nedeniyle yatırılan 246 ASYE'li çocuğu retrospektif inceledikleri çalışmada RSV+ bronşiolit sıklığı %37.4, RSV+ pnömoni sıklığı %32.5 ve RSV+ sepsis sıklığı %13 olarak bildirilmiştir. Shay DK. ve ark. (243) Amerika'da 1980-1996 yılları arasında RSV+ akut bronşioliti nedeniyle yatan olguları değerlendirdikleri çalışmada, 1996 yılında <1 yaşta RSV+ akut bronşiolit sıklığı %47.4 olarak bulunmuştur. Iwane MK. ve ark. (247) 2004'te Amerika'da akut viral ASYE tanısıyla yatan <5 yaş çocuklarda yaptıkları çalışmada hücre kültürü ve RT-PCR metodu ile RSV+ ASYE sıklığı %20 bulunmuştur. Hall CB. ve ark. (241) Amerika'da 2000-2004 yılları arasında <5 yaş akut solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yatan olgulardaki çalışmasında RSV sıklığı <5 yaşta %20, <6 ayda %58 olarak bulunmuştur. Garcia CG. ve ark. (244) Amerika'da 1 Ocak 2002-31 Aralık 2007 tarihleri arasında akut bronşiolit tanısıyla yatan <2 yaş 4800 çocuk olguda yaptıkları çalışmada RSV+ akut bronşiolit sıklığı %66 olarak bulunmuştur. Muller-Pebody B. ve ark. (249) tarafından Nisan 1995-Mart 1998 tarihleri arasında İngiltere'de ASYE nedeniyle yatan <5 yaş 12298 olguda yapılan çalışmada RSV+ASYE sıklığı %17.5 saptanmış, bronşiolit olgularının %74.8'inde, pnömoni olgularının %16.3'ünde RSV etken olarak bildirilmiştir. El-Hajje MJ. ve ark. (250) 1 Ocak 2002-31 Aralık 2004 tarihleri arasında Fransa'da ÜSYE ve ASYE tanısıyla yatan 8 gün-16 yaş arası 1208 olguda yaptıkları çalışmada; tüm olgularda, akut bronşiolitli ve pnömonili olgularda RSV+ sıklığı sırasıyla %30 (375/1208), %56.3 (323/574) ve %17.6 (38/215) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada RSV+ akut bronşiolit tanısıyla yatırılan olgulardan %74'ünün (278/375) <6 aylık bebek oldukları bildirilmiştir. Weigl JA. ve ark. (251) Almanya'da 0-16 yaş solunum yolu enfeksiyonu ile 1996-2000 yılları arasında 4 yıllık süreçte yatan çocukları değerlendirdikleri çalışmada; RSV+

olguların %54'ünde pnömoni, %27'sinde bronşiolit, geri kalan %19'unda da hışıltılı bronşit saptandığı bildirilmiştir. Deshpande SA. ve ark. (252) 1 Nisan 1996-31 Mart 1999 arasında İngiltere'de 810 çocukta yaptıkları çalışmada akut bronşiolit nedeniyle yatış sıklığı %30.8, RSV+ solunum yolu enfeksiyonu (SYE) nedeniyle yatış sıklığı %24.4 olarak bildirilmiştir.

Sánchez-Yebra W. ve ark. (253) İspanya'da Ağustos 2008-Ağustos 2009 arasında yatırılarak izlenen 169 ASYE'li çocuk olguda gerçekleştirdikleri çalışmada RSV+ sıklığı %36.7 olarak bildirilmiştir. Grimwood K. ve ark. (254) Yeni Zelanda'da 2003-2005 yılları arasında 3 ardışık RSV sezonunda (Haziran-Ekim) yaptıkları çalışmada akut bronşiolit tanısıyla yatırılan <2 yaş 230 olguda RSV+ sıklığını %61 (141/230) olarak bildirmişlerdir. Noyola DE. ve ark. (255) 2003-2005 yılları arasında Meksika'da yaptıkları çalışmada <3 yaşta, akut solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yatan olgularda RSV+ sıklığı %24.8 olarak saptanmıştır. Salomão Junior JB. ve ark. (256) Brezilya'da Mayıs 2004-Eylül 2005 arasında hastaneye yatırdıkları 0-6 yaş 290 çocukta RSV+ ASYE'nin ilk bir yaşta sıklığının %35 olduğunu, klinik tablonun %64 oranında akut bronşiolit şeklinde geliştiğini ve toplamda RSV+ ASYE sıklığının da %29.3 olduğunu bildirmişlerdir. Pecchini R. ve ark. (257) 2005-2006 yıllarında Brezilya'nın Sao-Paulo şehrinde ASYE'li <60 aylık çocuklarda yaptığı çalışmada RSV+ ASYE sıklığı %28 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada ASYE'de; <1 yaşta RSV pozitifliği %30, <3 ayda RSV pozitifliği %50 olarak bulunmuştur. Bezerra PG. ve ark. (258) Nisan 2008-Mart 2009 arasında kuzeydoğu Brezilya'da yaptıkları çalışmada akut solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile hastaneye yatırılan <5 yaş 407 çocukta etkenlerin saptanmasına yönelik çalışmada RSV+ sıklığı %37.3 olarak bulunmuştur. Cintra OA. ve ark. (259) Brezilya'daki çalışmasında <2 yaş RSV+ olguların sıklığı %21.6 olarak bildirilmiş, bu olguların da %52.1'inin 0-6 ay, %31.4'ünün 6-12 ay, %10.7'sinin 12-18 ay ve %5.8'inin 18-24 ay arasında olduğu saptanmıştır. De Paulis M. ve ark. (260) Brezilya'da 2010 yılında 2 yaş altı ASYE tanısıyla yatan 395 olguyu değerlendirdikleri çalışmada, 219 olguda viral ASYE tanısı konulmuş ve bunlardan 176'sının (%80.4) RSV+ olduğu ve ortalama yaşlarının 4.5 ay olduğu bildirilmiştir. Wahab AA. ve ark. (261) 1996-1998 yılları arasında Katar Emirliği'nde 3 yıl süresinde yatırılan 10

gün-32 ay arası 257 RSV+ ASYE'li olguyu değerlendirdikleri çalışmada, olguların %59.9'unda akut bronşiolit, %17.5'unda pnömoni, %8.9'unda pnömoni+bronşiolit tablosu, %7.8'inde sepsis tablosu, %4.7'sinde astım benzeri tablo ve %1.2'sinde apne görüldüğü bildirilmiştir. Gupta S. ve ark. (262) Hindistan'da Eylül 2008-Mart 2009 arasında ASYE tanısıyla yatırarak izledikleri <2 yaş 77 olguda RSV+ sıklığı % 22.1 (17/77) olarak bildirilmiştir.

Ülkemizde de gerek RSV enfeksiyonunun görüldüğü kış sezonunda, gerekse yıl boyu RSV enfeksiyonlarının sıklığını belirlemeye yönelik farklı bölgelerde, değişik yaş gruplarında çalışmalar yapılmıştır. Dereli D. ve ark. (263) 1993-94 kış sezonunda İzmir'de akut bronşiolit tanısıyla yatan <2 yaş 65 çocuk olguda yaptıkları çalışmada RSV+ sıklığı %29.5 olarak bulunmuştur. Kanra G. ve ark. (264) İstanbul'da <2 yaş çocuklarda yaptıkları iki aşamalı çalışmada; ilk kısım Nisan 1994-Nisan 1995 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş olup ASYE'li olgularda RSV sıklığı %39.2, ikinci kısmı Kasım 1995-Nisan 1996 arasında gerçekleştirilmiş olup RSV sıklığı %35 olarak bildirilmiştir. Tanır G. ve ark. (265) 2000 yılında Ankara'da <2 yaş çocuklarda yaptıkları çalışmada RSV sıklığı %44.4 olarak bulunmuştur. İstanbul'da 2005 yılında Yılmaz G. ve ark. (266) tarafından gestasyon yaşı <35 hafta, başvuru yaşı <6 ay veya başvuru yaşı <2 yaş olup altta bronkopulmoner displazi veya düzeltilmemiş konjenital kalp hastalığı olan, solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile başvuran ve RSV enfeksiyonu için yüksek risk grubunu oluşturan, yatırılarak izlenen olgularda yapılan çalışmada RSV+ sıklığı %29.5 olarak bulunmuştur. Erten M. ve ark. (267) İstanbul'da 2003-2004 kış sezonunda 2 aylık sürede ASYE nedeniyle yatan 1-22 aylık olgularda yaptıkları çalışmada RSV+ ASYE sıklığı %63 olarak bildirilmiştir. Aliefendioğlu D. ve ark. (268) Ankara'da 1 Ocak-31 Mayıs 2000 tarihleri arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatan 109 ASYE'li olguda yaptıkları çalışmada nazofaringeal veya konjunktival sürüntü kültürü alınan 35 olguda RSV+ sıklığının %57.1 (20/35) olarak saptandığı bildirilmiştir. Hatipoğlu S. ve ark. (269) Düzce'de 1 Ocak-30 Nisan 2006 tarihleri arasında yaptıkları çalışmada ASYE tanısıyla yatırılan 0-24 ay arası olgularda RSV+ ASYE sıklığı %35 olarak saptanmıştır. Hafizoğlu T.'nin (270) İstanbul'da RSV mevsiminde (Nisan-Mayıs 2008) yatan ASYE'li <1 yaş olgularda yaptığı çalışmada RSV sıklığı %46 olarak bildirilmiştir. Beşer

ÖF. (271) tarafından İstanbul'da yürütülen 1 yıllık sürede 1-24 aylık yatan çocuklardaki RSV'ye bağlı akut solunum yolu enfeksiyonu sıklığının araştırıldığı çalışmada, RSV pozitifliği %54 (161/298) oranında saptanmış ve bunların da %51.5'unun <6 aylık bebekler olduğu bildirilmiştir. Kayıran SM. ve ark. (272) İstanbul'da Ekim 2008-Mayıs 2009 tarihleri arasında ASYE'li olgularda yaptıkları çalışmada RSV+ sıklığı %20 olarak saptanmıştır. Türkiye'de RSV sıklığını gösteren çalışmalar Tablo 14b'de toplu halde verilmiştir.

Özetle gelişmiş ülkelerde <5 yaşta solunum yolu enfeksiyonu (ASYE/ÜSYE) tanısıyla yatan olgularda RSV sıklığı ortalama %17.5-36.7 arasında bulunmuştur. Gelişmekte olan ülkelerde ise yatan olgularda RSV sıklığı %22.1-37.3 arasında bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çoğunluğu mevsimsel olan çalışmalarda yatan olgulardaki RSV sıklığı %20-63, ortalama %40 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda Bursa il merkezinde ≤ 2 yaşta akut bronşiolitlerde RSV+ sıklığı %41.0, pnömonilerde RSV+ sıklığı %33.9, ASYE'lerde RSV+ sıklığı %37.9 olarak bulundu. Yaş grubumuzun ≤ 2 yaş olması dikkate alındığında RSV+ ASYE'deki %37.9 oranındaki sıklığımız gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerle benzer olarak değerlendirildi. Çalışmamız aynı zamanda ülkemizde yapılan diğer çalışmaların sonucu ile de kıyaslanabilir olarak değerlendirildi.

Literatürde pekçok yayında RSV'ye bağlı solunum yolu enfeksiyonlarının irdelenmesi sonucu sütçocuklarının %50'sinin 1 yaşa kadar, yaklaşık %100'ünün de 2 yaşa kadar RSV enfeksiyonu geçirdiği bildirilmektedir (247,249,253-257). RSV enfeksiyonları <2 yaşta genellikle ASYE şeklinde görülmektedir. Meury S. ve ark. (273) İsviçre'de 2001-2002 yıllarında 2 kış mevsimi boyunca solunum yolu enfeksiyonu tablosunda yatırılan 189 çocuk olguyu retrospektif değerlendirdikleri çalışmada RSV+ olguların İnfluenza A+ ve İnfluenza B+ olgulara göre anlamlı derecede daha küçük yaşta oldukları (sırasıyla medyan 4 ay, 28 ay ve 74 ay) ve daha yüksek oranda ASYE (%91'e karşı %41, $p<0.001$) ile başvurdukları bildirilmiştir. Saikusa M. ve ark. (274) Japonya'da akut solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile başvuran olgularda 1998-2003 yılları arasında 5 yıl süreyle mevsimsel olarak yürüttükleri çalışmada RSV'nin İnfluenza virusa göre belirgin olarak daha küçük yaşta, özellikle <5 yaşta (%79'a karşı

%41) görüldüğü ve yaştan bağımsız olarak daha çok ASYE şeklinde bulgu verdiği bildirilmiştir. Manoha C. ve ark. (275) 2002-2004 yılları arasında Fransa'da <3 yaş akut SYE ile başvuran 931 çocuğu değerlendirdikleri çalışmada, *RSV+* sıklığı %28.5, *Rhinovirus* sıklığı (*hRV*) %18.3 ve human *Metapneumovirus* (*hMPV*) sıklığı %6 bulunmuş, *RSV+* olguların yatış sırasındaki yaşlarının *hRV* ve *hMPV*'ye göre (sırasıyla 3 ay, 5 ay, 5.5ay, $p<0.001$) anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. Cho HJ. ve ark. (276) Kore'de Ocak 2009-Mayıs 2010 arasında <1 aylık gestasyonel yaşı >35 hafta olan ve altta yatan risk faktörü olmayan ASYE nedeniyle yatırılan 108 yenidoğanı inceledikleri çalışmada, *RSV+* sıklığı %42.6, *hRV* sıklığı %18.5, *hPIV3* sıklığı %7.5, *hMPV* sıklığı %3.7 olarak bildirilmiştir. Guerrier G. ve ark. (277) Kamboçya'da Nisan 2007-Şubat 2010 arasında <5 yaş 1006 çocukta yaptıkları prospektif çalışmada olguların %42'si pnömoni, %42'si bronşiolit, %15'i üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) olarak sınıflandırılmış, pnömonili olguların %30'unda *RSV+*, bronşiolitli olguların %39'unda *RSV+* ve ÜSYE'li olguların %29'unda *RSV+* saptandığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada hiç virüs saptanmayan SYE'lu olgularla karşılaştırıldığında, *RSV+* SYE'lu olgularda daha küçük yaşta (medyan 11 aya karşı 9 ay, $p=0.007$) enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda diğer virüslere ait inceleme yapılmadığından kıyaslama yapılmamıştır. Ancak literatürle de uyumlu olarak, *RSV-* ASYE'li olgularla kıyaslandığında *RSV+* ASYE'li olguların medyan yaşları daha küçük (6 aya karşı 4 ay, $p<0.001$), *RSV+* a.bronşiolitli olguların medyan yaşları daha küçük (7 aya karşı 4 ay, $p<0.001$) ve *RSV+* pnömonili olguların medyan yaşları daha küçük (5 aya karşı 3 ay, $p=0.014$) bulundu.

RSV enfeksiyonuna bağlı yatış insidansı hastalığın özellikle <2 yaş çocuklardaki hastalık yükünü belirlemede önemli bir belirteçdir. Iwane MK. ve ark. (247) Amerika'da <5 yaş ASYE'li çocuklarda yaptıkları çalışmada *RSV*ye bağlı yıllık yatış insidansı 3.5/1000 olarak bildirilmektedir. Boyce TG. ve ark. (42) Amerika'da *RSV+* solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yatan <1 yaşta, *RSV* enfeksiyonu risk grubunda olmayan olgularda, yıllık yatış insidansını 30/1000 olarak bildirmişlerdir. Hall CB. ve ark. (241) Amerika'daki <5 yaş akut solunum yolu enfeksiyonu ile yatan olgulardaki çalışmasında *RSV+* nedenli yıllık yatış insidansı <5 yaş çocuklarda 3/1000,

<6 aylık bebeklerde 17/1000 olarak bulunmuştur. Stockman LJ. ve ark. (278) Amerika'daki çalışmasında 1997-2006 yılları arasında <1 yaş altı çocuklarda RSV+ ASYE nedenli yıllık yatış insidansı 26/1000 saptanmış ve en yüksek yatış insidansının 48.9/1000 ile <3 aylık sütçocuklarında tesbit edildiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada tahmini yıllık <5 yaş altı RSV+ ASYE nedeniyle yatış sayısının 132 000-172 000 olarak hesaplandığı bildirilmiştir. Muller-Pebody B. ve ark. (249) tarafından İngiltere'de <5 yaş ASYE tanısıyla yatan olgularda yapılan çalışmada RSV'ye bağlı yıllık yatış insidansı <1 yaşta 28.3/1000, 1-4 yaşta 1.3/1000 olarak bildirilmektedir. Noyola DE. ve ark. (255) 2003-2005 yılları arasında Meksika'da yaptıkları çalışmada <3 yaşta, RSV+ akut solunum yolu enfeksiyonunda yıllık yatış insidansı 30/1000 olarak saptanmıştır. RSV ilişkili yıllık yatış insidansı diğer enfeksiyon etkenlerine göre göreceli olarak yüksektir ve özellikle <2 yaş olmak üzere yaşla yakın ilişkilidir. Ayrıca yatan olgularda ve akut bronşiolit klinik tanılı bebeklerde daha yüksek oranlar bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde 0-5 yaş arası yatan ASYE/akut bronşiolitli çocuklarda RSV+ ASYE nedenli yıllık yatış insidansı <5 yaşta 1.3/1000-3.5/1000, <1 yaşta 28.3-31.2/1000 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ≤ 2 yaşta RSV+ ASYE için 7.8/1000 $[(376/48600) \times 1000]$ olarak saptadığımız RSV+ ASYE yıllık yatış insidansımız gelişmiş ülkelerden yüksek, gelişmemiş ülkelerden ise düşük olarak yorumlanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda sadece ≤ 2 yaş olguların çalışmaya alındığı göz önüne alınmalıdır. Ayrıca bizim çalışmanın sonuçları bütün bir yılı kapsamaktadır. Sadece RSV mevsimini kapsayan kısa süreli/mevsimlik çalışmalarda veya sadece RSV için pik yaş grubunu içeren (<1yaş veya <6ay) gruplarda RSV+ oranlarının daha yüksek çıkması doğaldır. Dünyada RSV sıklığı ve insidansına yönelik yapılmış bazı çalışmaların sonuçları Tablo 14a'da toplu halde verilmiştir.

Tablo 14a. Dünyada yatan olgularda RSV sıklığı ve insidansı çalışmaları (38,228,230-240)

Ülke, Yıl	Yaş grubu	RSV sıklığı	RSV yıllık yatış İnsidansı	Referans No
ABD, 1999	<1 yaş, A. bronşiolit	%47.4	31.2/1000	243
ABD, 2000	<1 yaş, SYE	-	30/1000	42
ABD, 2004	<5 yaş, ASYE	%20	3.5/1000	247
ABD, 2009	<5 yaş, ASYE <6 ay, ASYE	%20 %58	3/1000 17/1000	241
ABD, 2010	<2 yaş Akut bronşiolit	%66	-	244
İngiltere, 2002	<5 yaş, ASYE <5 yaş, A. Bronşiolit <5 yaş, pnömoni	%17.5 %74.8 %16.3	28.3/1000 (<1 yaş) 1.3/1000 (1-4 yaş) - -	249
Fransa, 2007	0-16 yaş, ASYE A.bronşiolit Pnömoni	%30 %56.3 %17.6	-	250
İspanya, 2011	<13 yaş, ASYE	%36.7	-	253
Yeni Zelanda*, 2008	<2yaş, A.bronşiolit	%61	-	254
Meksika, 2007	<3 yaş, SYE <1 yaş, SYE 12-24 ay, SYE 24-36 ay, SYE	%24.8 %26.9 %21.5 %15.25	-	255
Brezilya, 2008	<5 yaş, ASYE < 1 yaş, ASYE <3 ay, ASYE	%28 %30 %50	-	257
Brezilya, 2011	<5 yaş, ASYE, ÜSYE	%37.3	-	258
Hindistan, 2010	<2 yaş, ASYE	%22.1	-	262
Bursa, 2010	<2 yaş, ASYE <2 yaş, A. bronşiolit	%37.9 %54.8	7.8/1000 4.6/1000	Bu çalışma

* RSV mevsiminde yapılmış çalışma

Tablo 14b. Türkiye’de ASYE nedeniyle yatan olgularda RSV sıklığı ve insidansı çalışmaları (253,263-272)

Yer, yıl	Yaş grubu	RSV+ sıklığı	RSV+ yıllık yatış insidansı	Referans No
İzmir, 1996	< 2 yaş, A. bronşiolit	%29.2	-	263
İstanbul,1999	< 2 yaş, ASYE	%39.2	-	264
Ankara, 2000	< 2 yaş, ASYE	%44.4	-	265
Ankara, 2005	< 2 yaş, ASYE, ÜSYE	% 29.5	-	266
İstanbul*, 2006	1-22 ay, ASYE	%63	-	267
Ankara*, 2007	0-28 gün, ASYE	%57.1	-	268
Bursa, 2008	< 2 yaş, A. br	% 51.2	-	253
Düzce, 2009	≤ 2 yaş, ASYE	%35	-	269
İstanbul*, 2008	<1 yaş, ASYE	%46	-	270
İstanbul, 2009	< 2 yaş, ASYE,ÜSYE	%54	-	271
İstanbul, 2010	< 2 yaş, ASYE	%20	-	272
Bursa, 2010	< 2 yaş, ASYE	%37.9	7.8/1000	Bu çalışma
	< 2 yaş, A.br	%41	4.6/1000	

*RSV mevsiminde yapılan çalışmalar

RSV enfeksiyonları mevsimle ilişkili bir epidemiyolojik dağılım gösterir. Shay DK. ve ark. (243) 1980-1996 yılları arasında Amerika’daki çalışmasında Kasım-Nisan ayları arasında A.bronşiolit nedeniyle olan yatışların %50-80’inde etkenin RSV olduğunu bildirmişlerdir. Eidelman Al. ve ark. (251) 2002-2007 yılları arasında İsrail’de yaptıkları prospektif çalışmada 5 yıllık sürede RSV+ olguların Kasım-Mart ayları arasında yoğunlaştıkları ve en yüksek yatışların Aralık-Şubat arasında görüldüğü bildirilmiştir. Bezerra PG. ve ark. (258) Nisan 2008- Mart 2009 arasında kuzeydoğu Brezilya’da akut solunum yolu enfeksiyonu ile hastaneye

yatırılan <5 yaş 407 çocukta yaptıkları çalışmada *RSV*'nin Nisan–Temmuz ayları arasında pik yaptığı belirlenmiştir. Wahab AA. ve ark. (261) 1996-1998 yılları arasında Katar Emirliği'nde 3 yıl süresinde yatırılan 10 gün-32 ay arası 257 *RSV*+ *ASVE*'li olguyu değerlendirdikleri çalışmada, en fazla yatışların Kasım-Şubat ayları arasında olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde İstanbul'da Yılmaz G. ve ark. (266) tarafından yapılan çalışmada akut bronşiyolitli olguların % 88'inin Kasım-Nisan ayları arasında kliniğe başvurduğu bildirilmiştir. Bursa'da yapılan bir çalışmada *RSV*'ye bağlı <2 yaş akut bronşiyolit olgularının % 92'sinin Ekim-Nisan ayları arasında başvurduğu, mevcut epideminin yaklaşık 7 ay kadar sürdüğü gözlenmiştir (253). Ülkemizde Beşer ÖF (271) tarafından İstanbul'da gerçekleştirilen 1 yıllık sürede yatan *ASVE*+*ÜSVE*'li <2 yaş çocuklardaki *RSV*+ enfeksiyon sıklığının araştırıldığı çalışmada, olguların Kasım- Mayıs ayları arasında daha çok görüldüğü, en yüksek *RSV* pozitifliğinin ise Şubat ve Nisan aylarında saptandığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde *ASVE*'de en fazla *RSV* pozitifliğinin olduğu ay Şubat ayı (%49.4) olarak saptanırken, en fazla yatışın Aralık ve Nisan ayları arasında sırasıyla (%43.2, %49.1, %49.3, %35, %46.9) gerçekleştiği, *RSV* mevsiminin ise Eylül'de başlayıp Haziran sonuna kadar sürdüğü görülmüştür.

RSV+ *ASVE* geçirmede konjenital kalp hastalığı varlığı, kronik akciğer hastalığı varlığı ve prematürite öyküsü en bilinen risk faktörlerini oluşturmaktadır. Ancak Hall CB. ve ark. (241) 2000-2004 yılları arasında Amerika'da 3 merkezde yatan (tüm olguların %81'i) ve ayaktan başvuran akut solunum yolu enfeksiyonu tanılı <5 yaş 5067 olguda yaptığı çalışmada, yatan olguların *RSV* için <2 yaş olmak dışında belirgin bir başka hastalık veya özellik taşımadıkları tesbit edilmiştir. Garcia CG ve ark. (244) 2002-2007 yılları arasında Amerika'da Teksas'ta yatırılarak bronşiyolit tedavisi verilen <2 yaş 4800 olguyu inceledikleri çalışmada, *RSV*+ akut bronşiyolit sıklığının 2002'de %3.3'den 2007'de %5.5'e yükseldiği, *RSV*+ akut bronşiyolitli olguların *RSV*- akut bronşiyolitli olgularla karşılaştırıldığında, çoğunluğunun önceden sağlıklı çocuklar (%37.5'a karşı %27, $p<0.001$) olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada altta yatan risk faktörlerine göre *RSV*+ akut bronşiyolitli ve *RSV*- akut bronşiyolitli olgular karşılaştırıldığında;

konjenital kalp hastalığı (%3.2'ye karşı %5.4, $p<0.001$), kronik akciğer hastalığı (%2.0'e karşı %5.3, $P<0.001$), prematürite (%20.4'e karşı %28.9, $p<0.001$) ve Trizomi 21 sıklığının (%1.2'ye karşı %2.3, $p=0.004$) RSV+ akut bronşiolitli olgularda anlamlı derecede daha düşük saptandığı bildirilmiştir. Çalışmada RSV+ akut bronşiolitli olgular RSV- akut bronşiolitli olgularla karşılaştırıldığında, RSV+ olguların ortalama doğum haftasının RSV- olgulardan daha büyük olmasına rağmen (38.3 ± 3.0 'e karşı 37.4 ± 4.3 hafta), hastaneye yattıkları yaşın anlamlı düzeyde küçük olduğu bildirilmiştir (6.3 'e karşı 8.0 ay, $p<0.001$). Noyola DE ve ark. (255) 2003-2005 yılları arasında Meksika'daki çalışmasında <3 yaş SYE nedeniyle yatan 153 olgudan RSV+ (%24.8, 38/153) saptananların %78.4'ünün (30/38) altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan olgular olduğu bildirilmiştir. Lamarão LM ve ark. (279) 2006-2007 yılları arasında Brezilya'daki ASYE tanısıyla yatırılan ≤ 5 yaş 1050 olgudaki çalışmasında RSV+ sıklığı %23.1 (243/1050) olarak saptanırken, RSV+ olguların RSV- olgulara göre istatistiksel olarak da anlamlı düzeyde yaşça küçük oldukları bildirilmiştir (12.1 aya karşı 15.5 ay, $p<0.001$).

Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde; değişik yüksek risk gruplarından bağımsız olmak üzere <2 yaş tüm sağlıklı çocukların RSV'ye bağlı SYE geçirme riskinin yüksek olduğu öne sürülebilir. Keza, 2-3 yaşına kadar bütün çocuklar en az 1 kez RSV ile enfekte olurlar. Kısacası; sadece yüksek riskli sütçocuklarına yönelik kontrol programlarının RSV enfeksiyonuna bağlı hastalık yükünü azaltmada etkinliği az olmaktadır.

Rietveld ve ark. (280) 1996-1998 yılları arasında Hollanda'da yaptıkları çalışmada 2469 çocuğun RSV+ ASYE nedeniyle yatırıldığı, bunların da %15'inde altta yatan konjenital kalp hastalığı veya prematürite gibi bir risk faktörünün bulunduğu bildirilmiştir. Calvo C ve ark. (281) İspanya'daki çalışmasında RSV+ olguların %11'inde prematürite saptanmıştır. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) grubu tarafından (60) 1988-1991 yılları arasında takip edilen RSV+ 1584 hastanın 260'ünde kalp hastalığı (%16.4), 378'inde prematürite (%23.8), 200'ünde kronik akciğer hastalığı (%12.6) bulunduğu ve 373'ünün 6 haftalıktan küçük yaşta (%23.5) olduğu bildirilmiştir. Garcia CG ve ark. (244) Amerika'da 1 Ocak 2002-31 Aralık

2007 tarihleri arasında akut bronşiolit tanısıyla yatan <2 yaş 4800 çocuk olguda yaptıkları çalışmada <32 haftalık prematüre olgulardaki RSV+ bronşiolit sıklığı RSV- bronşiolit sıklığından anlamlı oranda düşük bulunmuş ve bu sonuç ülkedeki RSV profilaksisine bağlanmıştır. Çalışmada 32-35 haftalık prematürelere RSV+ akut bronşiolit ve RSV- akut bronşiolit sıklıkları benzer, ancak hastaneye yatış yaşları RSV+ olgularda daha küçük (4 aya karşı 8 ay, $p<0.001$) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada RSV+ akut bronşiolitli ve RSV- akut bronşiolitli olgular arasında klinik bulgular açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda RSV+ olgularımızın %4.3'ünde, RSV- olgularımızın %9.5'inde prematürite öyküsü mevcuttu ve bu olgularda RSV- ASYE sıklığı RSV+ASYE'den hem akut bronşiolitlerde hem de pnömonilerde anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Yine konjenital kalp hastalıkları açısından değerlendirildiğinde, RSV+ olguların %3.1'inde, RSV- olguların %8.4'ünde konjenital kalp hastalığı olduğu görüldü. Bu sonuçlar RSV ilişkili solunum yolu enfeksiyonu gelişmesinde <2 yaş, özellikle de 0-6 aylık bebek olmanın hastaneye yatışta bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Literatürde RSV enfeksiyonlarının astımla ilişkisini irdeleyen birçok çalışma olmasına rağmen, RSV enfeksiyonlarının astımla kesin bir neden-sonuç ilişkisi olduğu gösterilememiştir (90). Wahab AA. ve ark. (261) 1996-1998 yılları arasında Katar Emirliği'nde 3 yıl süresinde yatırılan 10 gün-32 ay arası 257 RSV+ ASYE'li olguyu değerlendirdikleri çalışmada, olguların %63.8'inde aile öyküsünde astım varlığı bildirilmiş; ancak klinik bulgular, hastanede kalış süresi ve yaşla ilişkili bulunmamıştır. Wennergren ve ark. (232) prospektif çalışmasında <2 yaş 101 çocuk astım benzeri semptomlarla ilk başvurdıklarında %50'sinde RSV+ saptanmış, bu olguların 3-4.5 yıl sonraki değerlendirmelerinde %53'ünde astım benzeri yakınma olmadığı, %33'ünde hafif astım, %8'inde orta ve %6'sında ağır astım olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada ailede alerjik birinci derece akraba varlığı, evde sigara içilmesi, evcil hayvan besleme, geçirilmiş RSV enfeksiyonu ve ilk atakta yüksek IgE düzeyi ile astım persistansı arasında ilişki saptanmamıştır. Korppi M. ve ark. (283) 26 *Rhinovirus* enfeksiyonlu ve 24 RSV enfeksiyonlu olguyu değerlendirdikleri çalışmada, *Rhinovirus*+ olguların RSV+ olgulara göre yaşça daha büyük (medyan 13 aya karşı 5

ay), daha fazla atopik dermatit eşlik eden (Odds oranı 16.7, güven aralığı %95) ve daha fazla eozinofili (Odds oranı 2.2, güven aralığı %95) saptanan olgular olduğu bildirilmiş, iki grup arasında klinik bulgular açısından ise farklılık olmadığı belirtilmiştir. Manoha C. ve ark. (275) 2002-2004 yılları arasında Fransa'da <3 yaş akut SYE ile başvuran 931 çocuğu değerlendirdikleri çalışmada, *hMPV+* olguların %11.8, *hRV+* olguların %12.9'unda ve *RSV+* olguların %3.4'ünde astım saptandığı ve astım-*RSV* arasındaki ilişkinin astım-*hRV* ve astım-*hMPV* ilişkisinden anlamlı düzeyde düşük olduğu bildirilmiştir (p=0.001). Ülkemizde Kayıran SM. ve ark. (272) İstanbul'da Ekim 2008-Mayıs 2009 tarihleri arasında ASYE'li olgularda yaptıkları çalışmada, ailede astım-atopi öyküsü *RSV+* olguların %12.5, *RSV-* olguların %17.4'ünde saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ailede astımlı veya alerjisi olan birinci derece akraba varlığı ile *RSV+* ASYE, *RSV+* akut bronşiolit ve *RSV+* pnömoni gelişmesi arasında ilişki saptanmadı. Ancak *RSV-* olgularımızın kendi aralarındaki değerlendirilmesinde ailede astımı ve alerjisi olan birinci derece akraba varlığının *RSV-* akut bronşiolit tablosunda anlamlı etkisinin olduğu saptandı. Bu sonuç da ASYE'de *RSV dışı* enfeksiyöz (viral, bakteriyel, vb) ya da alerjik etkenlerin astım etyolojisindeki rolünün *RSV+* enfeksiyonu geçirmekten daha önemli olabileceğini düşündürmüştür.

RSV enfeksiyonları sırasında yüksek düzeyde olmamak üzere ateş olabilir (1). Hall CB. ve ark (241) Amerika'daki çalışmasında *RSV+* olguların %75'inde ateş olduğu bildirilmiştir. Pecchini R. ve ark. (257) 2005-2006 yıllarında Brezilya'nın Sao-Paulo şehrinde ASYE'li <60 aylık hastaneye yatan çocuklarda yaptığı çalışmada *RSV+* olguların en sık <3 ay olgulardan oluştuğu (%50) ve tüm *RSV+* olguların %66.15'inde ateş saptandığı bildirilmiştir. Gupta S. ve ark. (262) Hindistan'da Eylül 2008-Mart 2009 arasında ASYE tanısıyla yatırarak izledikleri <2 yaş 77 olgudaki çalışmada *RSV+* olguların %58.8'inde, *RSV-* olguların %85'inde ateş varlığı saptanmış olup, *RSV+* ASYE'lerin *RSV-* ASYE'lerden daha az ateşle seyretme eğiliminde olduğu yorumu yapılmıştır. Savic N. ve ark. (284) Kasım 2008-Mart 2009 arasında Sırbistan'da *RSV+* <1 yaş 91 olguyu değerlendirdikleri çalışmada; olguların %30.8'inde ortalama $38.3 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$

ateş saptandığı bildirilmiştir. Guerrier G ve ark (277) Kamboçya'da <5 yaş ASYE ile yatırılan 1006 olgudan oluşan çalışmada RSV+ olguların %84'ünde $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ateş saptanmış, bu oran virüs saptanmayan olgularla kıyaslandığında (%84'e karşı %72, $p=0.002$) anlamlı oranda yüksek olduğu bildirilmiştir. Wahab AA. ve ark. (261) 1996-1998 yılları arasında Katar'da 3 yıl süresinde yatırılan 10 gün-32 ay arası 257 RSV+ ASYE'li olguyu değerlendirdikleri çalışmada, RSV+ olguların %73.2'sinde ateş olduğu bildirilmiştir. Calvo C. ve ark. (281) İspanya'da 2 yaşından küçük hastaneye yatırılan akut bronşiolitli 370 olguyu değerlendirdikleri çalışmada, RSV+ saptanan olguların %62.8'inde (161/257) ateş var olduğu bildirilmiştir. Lamarão LM ve ark. (279) 2006-2007 yılları arasında Brezilya'daki ASYE tanısıyla yatırılan ≤ 5 yaş 1050 olgudaki çalışmada, ateş RSV+ olguların %72.4'ünde ve RSV- olguların %80.2'sinde saptanmış ve aralarında anlamlı fark olduğu bildirilmiştir ($p<0.05$). Sung CC. ve ark. (282) Kuzey Tayvan'da ASYE nedeniyle yatan <3 yaş çocuklardaki çalışmada, RSV+ ASYE sıklığı %41.7 olarak bulunmuş ve RSV+ ASYE'li olguların %80'inde, RSV- ASYE'li olguların da %76.9'unda ateş olduğu, ancak iki grup arasında ateş açısından anlamlı fark saptanmadığını bildirilmiştir ($p=1.00$). Ülkemizde Hatipoğlu S. ve ark. (269) çalışmada RSV+ olguların %100'ünde ateş, RSV- olguların ise %76.9'unda ateş saptanmış olup aralarında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0.006$). Beşer ÖF. (271) tarafından İstanbul'da yürütülen 1 yıllık sürede 1-24 aylık yatan çocuklardaki RSV'ye bağlı akut solunum yolu enfeksiyonu sıklığının araştırıldığı çalışmada, RSV+ olguların %40.3'ünde, RSV- olguların %31.3'ünde ateş saptanmış ancak aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.108$). Özetle; diğer ülkelerde RSV+ ASYE'li olguların ortalama %60-65'inde (%30.8-%84) ateş olduğu bildirilmiş, ateşin sıklıkla çok yüksek olmadığı RSV-ASYE'li olgularla kıyaslandığında bazı çalışmalarda ateş sıklığı anlamlı yüksek saptanırken, bazılarında anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir. Ülkemizdeki çalışmalarda da RSV+ ASYE'lerde ateş ortalama %60-%70 (%40.3-%100) civarında saptanmış olup, RSV- ASYE'li olgularla kıyaslandığında bazı çalışmalarda ateş varlığı anlamlı yüksek saptanırken, bazılarında anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ateş varlığı açısından RSV+ ASYE'li ve RSV- ASYE'li olgular arasında (%45.2'ye karşı %48.1; $p=0.461$), RSV+

A.bronşiolitli ve RSV- A.bronşiolitli olgular arasında (%49.0'a karşı %49.3, $p=0.955$) ve *RSV+ pnömonili ve RSV- pnömonili* olgular arasında (%39.8'e karşı %47.0; $p=0.233$) anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Bu açıdan ateş *RSV+ ASYE'li* olguların yarıdan fazlasında olmakla birlikte, ayırt ettirici özellik taşımamaktadır.

Hastaneye yatırılan *RSV+ ASYE'li*; özellikle bronşiolitli olguların PA-Ac grafilerinde sıklıkla havalanma artışı, diyafragmada düzleşme, peribronşiyoler kalınlaşma görüldüğü bilinmektedir (89). Cho HJ. ve ark. (276) Kore'de Ocak 2009-Mayıs 2010 arasında <1 aylık gestasyonel yaşı >35 hafta olan ve altta yatan risk faktörü olmayan ASYE nedeniyle yatırılan 108 yenidoğanı inceledikleri çalışmada, *RSV+ ASYE'li* olguların *RSV- ASYE'li* olgulara göre PA-Ac grafisinde anlamlı oranda daha fazla pnömonik infiltrasyon (%54.3'e karşı %15.6; $p < 0.001$) ve sağ üst lobda konsolidasyon (% 45.7'e karşı %6.3, $p < 0.001$) geliştiği bildirilmiştir. Calvo C. ve ark. (281) İspanya'da 2 yaşından küçük hastaneye yatırılan akut bronşiolitli 370 olguyu değerlendirdikleri çalışmada, *RSV+* olguların %32.8'inde PA-Ac grafisinde bulgu saptandığı bildirilmiştir. Wahab AA. ve ark. (261) 1996-1998 yılları arasında Katar Emirliği'nde 3 yıl süresinde yatırılan 10 gün-32 ay arası 257 *RSV+ ASYE'li* olguyu değerlendirdikleri çalışmada, *RSV+* olguların PA-Ac grafilerinde %35.8 infiltrasyon, %28.7 hiperaerasyon ve %16.1 oranında hem infiltrasyon hem de hiperaerasyon olduğu görülmüştür. Lamarão LM ve ark. (279) 2006-2007 yılları arasında Brezilya'daki ASYE tanısıyla yatırılan ≤ 5 yaş 1050 olgudaki çalışmasında radyolojik incelemelerde *RSV+* olguların %54.2 ve *RSV-* olguların %50.3'ünde infiltrasyon olduğu bildirilmiş ancak aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.085$). Garcia CG ve ark. (244) Amerika'da 1 Ocak 2002-31 Aralık 2007 tarihleri arasında akut bronşiolit tanısıyla yatan <2 yaş 4800 çocuk olguda yaptıkları çalışmada *RSV+* akut bronşiolitli ve *RSV-* akut bronşiolitli olguların radyolojik bulguları karşılaştırıldığında olgularda bronşiyal duvar kalınlaşması ve atelettazi oranları arasında fark yokken, *RSV+* olgularda anlamlı oranda daha fazla fokal opasite (infiltrasyon) görüldüğü bildirilmiştir ($p=0.002$). Ülkemizde Beşer ÖF.'nin çalışmasında (271) *RSV+* olguların %65.8'inin, *RSV-* olguların %34.2'sinin akciğer grafisinde infiltrasyon olduğu saptanmış ve aralarında istatistiksel

anlamli fark bulunmuştur ($p=0.001$). Özetle, hem dünyada hem de ülkemizde RSV+ ASYE nedeniyle yatırılarak izlenen olguların PA-Ac grafilerinde hiperaerasyon, pnömonik infiltrasyon, konsolidasyonun RSV- ASYE'li olgulara göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da RSV+ akut bronşiolitli olgularımızın PA-Ac grafilerinde RSV- akut bronşiolitli olgulardan daha fazla oranda havalanma artışı (%71.3'e karşı %51.9, $p<0.001$) ve daha fazla oranda infiltrasyon olduğu (%64.4'e karşı %56.9, $p=0.050$) ve anlamlı fark yarattıkları tesbit edildi.

RSV enfeksiyonlarının tanısında rutin laboratuvar tetkiklerinin ayırıcı tanıda önemli bir faydası yoktur (6). Calvo C. ve ark. (281) İspanya'da 2 yaşından küçük hastaneye yatırılan akut bronşiolitli 370 olguyu değerlendirdikleri çalışmada, RSV+ akut bronşiolitli olguların ortalama lökosit sayılarının $11\ 633\pm 4\ 188/\text{mm}^3$ olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde Kayıran SM. ve ark. (272) İstanbul'da Ekim 2008-Mayıs 2009 tarihleri arasında ASYE'li olgularda yaptıkları çalışmada RSV+ olgularda ortalama lökosit sayıları $10\ 285\pm 3\ 375/\text{mm}^3$, RSV- olgularda $10\ 103\pm 3\ 925 /\text{mm}^3$ bulunmuş, aralarında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir ($p=0.266$). Beşer ÖF (271). tarafından İstanbul'da yürütülen 1 yıllık sürede 1-24 aylık yatan çocuklardaki RSV'ye bağlı akut solunum yolu enfeksiyonu sıklığının araştırıldığı çalışmada da, lökosit sayıları ile RSV+ enfeksiyonu arasında ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ortalama lökosit sayıları karşılaştırıldığında RSV+ olgularla RSV- olgular arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüş, ancak RSV- olgulardaki lökosit sayısının daha yüksek olduğu na dikkat çekilmesi gerektiği düşünüldü.

Akut faz reaktanlarından CRP de RSV enfeksiyonu tanısında ayırt ettirici özellik taşımamaktadır. Lamarão LM ve ark. (279) 2006-2007 yılları arasında Brezilya'daki ASYE tanısıyla yatırılan ≤ 5 yaş 1050 olgudaki çalışmasında, RSV+ olguların ortalama CRP değerlerinin RSV- gruba göre istatistiksel anlamlı şekilde düşük olduğu bildirilmiştir. (15.3'e karşı 24.0 mg/dL, $p<0.05$). Cho HJ. ve ark. (276) Kore'de Ocak 2009-Mayıs 2010 arasında <1 aylık gestasyonel yaşı >35 hafta olan ve altta yatan risk faktörü olmayan ASYE nedeniyle yatırılan 108 yenidoğanı inceledikleri çalışmada, RSV+ ASYE'li olguların ortalama CRP düzeyleri 0.09 mg/dL

(0.02-0.48 mg/dL), *RSV-ASYE*'li olguların ortalama CRP düzeyi 0.07mg/dL (0.03–0.32mg/dL) olarak saptanmış, aralarında anlamlı istatistiksel fark gösterilmemiştir (p=0.845). Ülkemizde Beşer ÖF (271) tarafından İstanbul'da yürütülen 1 yıllık sürede 1-24 aylık yatan çocuklardaki *RSV*'ye bağlı akut solunum yolu enfeksiyonu sıklığının araştırıldığı çalışmada, CRP pozitifliği *RSV+* olgularda %37.2, *RSV-* olgularda %39.4 oranında saptanmış ancak aralarında anlamlı fark gösterilmemiştir (p>0.05). Kayıran SM. ve ark. (272) İstanbul'da Ekim 2008-Mayıs 2009 tarihleri arasında *ASYE*'li olgularda yaptıkları çalışmada *RSV+* *ASYE*'li olguların ortalama CRP düzeyi 6,67±5,43 mg/L, *RSV-* *ASYE*'li olguların ortalama CRP düzeyi 10,80±23,79 mg/L, bulunmuş, ancak aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (p>0.05). Bizim çalışmamızda da *RSV+* *ASYE*'li olgularla *RSV-* *ASYE*'li olgular kıyaslandığında, *RSV+* *ASYE*'li olguların CRP değerleri ve *RSV-* *ASYE*'li olguların CRP değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (medyan 1 mg/dL'ye karşı 0.8 mg/dL, p=0.315). Ayrıca çalışmamızda *RSV+* *A.bronşiolitli* ve *RSV-* *A.bronşiolitli* olgular arasında CRP değerleri açısından (medyan 1mg/dL'ye karşı 1 mg/dL, p=0.303) ve *RSV+* *pnömonili* ve *RSV-* *pnömonili* olgular arasında CRP değeri açısından (medyan 0.86 mg/dL'ye karşı 0.70 mg/dL, p=0.944) anlamlı fark saptanmadı.

RSV+ *ASYE* nedeniyle hastaneye yatış oranları literatürde %2-3 olarak bildirilmektedir (38,65). Behrendt CE. ve ark. (285) Avrupa, Amerika ve Avustralya'da *RSV+* *ASYE* nedeniyle yatırılan 1563 olgunun kayıtlarını retrospektif inceledikleri çalışmada, Avustralya, İngiltere, Amerika ve Finlandiya'da olguların medyan yatış süresinin 4 gün, Belçika, Fransa, Almanya, İtalya ve Hollanda'da ise 8 veya 9 gün olduğunu bildirdiler. Fjaerli HO. ve ark. (286) Norveç'teki çalışmasında 1993-2000 yılları arasında *RSV+* *A.bronşiolit* tablosu ile yatan 0-23 aylık 764 çocukta medyan yatış yaşı 6 ay (0-23 ay), medyan yatış süresi 4 gün (1-41 gün) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmadaki olgulardan 58'inin (%7.5) medyan yaş 30 hafta (24-36 hafta) olmak üzere <37 haftalık prematürelere olduğu bildirilmiştir. Prematüre olgularda düzeltilmiş yaşlara uyarlandığında *RSV+* *A.bronşiolit* nedeniyle medyan yatış yaşının 5.4 ay (2,5-21.3 ay), medyan yatış gününün ise 8 gün (2-27 gün) olduğu bildirilmiştir. Weigl JA ve ark. (251) Almanya'da

0-16 yaş solunum yolu enfeksiyonu ile 1996-2000 yılları arasında 4 yıllık süreçte yatan çocukları değerlendirdikleri çalışmada; ortalama hastanede yatış süresinin 9 gün olarak saptandığı bildirilmiştir. Wahab AA. ve ark. (261) 1996-1998 yılları arasında Katar Emirliği'ndeki 10 gün-32 ay arası 257 RSV+ ASYE'li olgudaki çalışmasında medyan yatış günü 6 gün (1-29 gün) olarak bildirilmiştir. Noyola DE ve ark. (255) çalışmasında RSV+ ASYE'li olguların medyan yatış günü 4 gün (<24 saat-26 gün) olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada altta yatan hastalığı olan olguların (prematürite, Down sendromu, astım, bronkopulmoner displazi, konjenital kalp hastalığı, nörolojik bozukluk) medyan yatış günü 5 gün, önceden sağlıklı olan olguların medyan yatış günü 4 gün olup, aralarında anlamlı istatistiksel fark mevcut olduğu bildirilmiştir ($p=0.017$). Calvo C. ve ark. (281) İspanya'da 2 yaşından küçük hastaneye yatırılan RSV+ akut bronşiolitli 370 olguyu değerlendirdikleri çalışmada, ortalama yatış süresinin 5 ± 2.3 gün olduğu bildirilmiştir. Cho HJ. ve ark. (276) Kore'de Ocak 2009-Mayıs 2010 arasında <1 aylık gestasyonel yaşı >35 hafta olan ve altta yatan risk faktörü olmayan ASYE nedeniyle yatırılan 108 yenidoğanı inceledikleri çalışmada, RSV+ olguların anlamlı oranda daha fazla O2 desteği ihtiyacı gösterdikleri (%45.7'e karşı %6.3, $P < 0.001$) ve daha uzun süre yattıkları (9.41 ± 3.43 güne karşı 7.34 ± 3.51 gün, $P = 0.011$) bildirilmiştir. Manoha C. ve ark. (275) 2002-2004 yılları arasında Fransa'da <3 yaş akut SYE ile başvuran 931 çocuğu değerlendirdikleri çalışmada, RSV+ SYE'li olguların yatış günü <1-7 gün (medyan 2 gün) ve hRV+ olguların yatış günü <1-8 gün (medyan 1 gün) olup, yaşa göre değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p=0.743$). Sung CC. ve ark. (282) Kuzey Tayvan'daki çalışmasında ASYE nedeniyle yatan <3 yaş çocukların yatış sürelerinin medyan 4.5 gün (1-9 gün) olduğu bildirilmiştir. Guerrier G ve ark (277) Kamboçya'da Nisan 2007-Şubat 2010 arasında <5 yaş ASYE nedeniyle yatırılan 1006 çocukta yaptıkları prospektif çalışmada RSV+ olguların medyan yatış günü 4 gün (3-5 gün) olarak bildirilmiştir. Ülkemizde Kayıran SM. ve ark. (272) çalışmasında RSV+ pnömonili olgularda yatış süresi ortalama $6,87\pm 11,91$ gün, RSV- pnömonili olgularda ortalama $3\pm 2,8$ gün saptanmış ancak aralarında anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir ($p=0.366$). Bizim çalışmamızda RSV+ ASYE'li ve RSV- ASYE'li olguların

yatış süreleri karşılaştırıldığında, *RSV+ ASYE'li* olguların medyan yatış günü 4 gün (5.4 ± 7.6 gün) *RSV-ASYE'li* olguların medyan yatış günü 5 gün (6.9 ± 6.9 gün) olarak saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$). Çalışmamızda *RSV+ A.bronşiolitli* ve *RSV-A.bronşiolitli* olgular da karşılaştırıldığında, *RSV+ A.bronşiolitli* olguların medyan yatış süresi 4 gün (4.8 ± 5.3 gün) ve *RSV- A.bronşiolitli* olguların medyan yatış süresi 5 gün (6.6 ± 7.1 gün) olarak saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p = 0.007$). Aynı şekilde çalışmamızda *RSV+ pnömonili* ve *RSV- pnömonili* olgular karşılaştırıldığında, *RSV+ pnömonili* olguların medyan yatış süresi 4 gün (6.3 ± 9.8 gün) ve *RSV- A.bronşiolitli* olguların medyan yatış süresi 5 gün (7.2 ± 6.7 gün) olarak saptandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p = 0.012$). Bu farklılığın *RSV+ ASYE'li* olgulardaki altta yatan risk faktörlerinin de *RSV-* olgulardan daha az oranda bulunması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Weigl JA ve ark. (251) Almanya'da 0-16 yaş SYE ile 1996-2000 yılları arasında 4 yıllık süreçte yatan çocukları değerlendirdikleri çalışmada; olguların %65'ine antibiyotik başlandığı bildirilmiştir. Wahab AA. ve ark. (261) 1996-1998 yılları arasında Katar Emirliği'ndeki çalışmasında *RSV+ ASYE'li* olguların %49.4'üne antibiyotik başlandığı bildirilmiştir. Samson L. ve ark. (287) Kanada'da 1 Ocak 1993-30 Nisan 1993 arasında 0-151 aylık *RSV+ ASYE'li* 152 olgudan oluşan çalışmalarında, olguların %67'sinin hastaneye yatırılmadan önce, %60.5'inin hastaneye yatışı sırasında antibiyotik kullandığı, toplamda olguların %75'inde antibiyotik kullanıldığı bildirilmiştir. Ülkemizdeki çalışmalarda antibiyotik kullanımına ilişkin bir değerlendirme olmadığından kıyaslama yapılamamıştır. Bizim çalışmamızda *RSV+ ASYE'li* olgularımızın %88.2'sine (224/254) başlangıçta antibiyotik tedavisi başlandı, ancak *RSV+liği* saptandıktan sonra olguların %68.8'inde (175 olgu) antibiyotik tedavisi kesildi. Buna rağmen bakteriyel/viral enfeksiyon ayrımı kesin yapılamadığı için antibiyotik tedavisi verilmeye devam edilen olgu oranı %31.1 (79/254) olarak saptandı. Bakteriyel enfeksiyon eşlik ettiği düşüncesiyle antibiyotik tedavisi verilen olgularda alınan kan kültürlerinden sadece 4 olgunun kan kültüründe bakteri üremesi saptandı. Bu durum, ülkemizde *RSV+ ASYE'lerin* tedavi ve

takibinde hala gereksiz antibiyotik tedavisinin uygulanmaya devam ettiğini göstermektedir.

Behrendt CE. ve ark. (285) Avrupa, Amerika ve Avustralya'da RSV+ ASYE nedeniyle yatırılan 1563 olgunun kayıtlarını retrospektif inceledikleri çalışmada, ölüm oranı toplamda %0.5 (8 olgu) olarak bildirilmiş, bu olgulardan da 3'ünde konjenital kalp hastalığı/ kronik akciğer hastalığı, 2'sinde prematürite olduğu ve 3'ünde de risk faktörü bulunmadığı görülmüş, altta yatan hastalığı olan olgulardaki ölüm oranı %1, risk faktörü olmayanlardaki ölüm oranı da %0.3 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda olgularımızdan hiçbiri RSV enfeksiyonu nedeniyle kaybedilmedi.

Deshpande SA ve ark. (252) İngiltere'de Shropshire bölgesinde yaptıkları çalışmada bronşiolit ilişkili <2 yaş altı 653 çocuğun yatış maliyeti 542 203£ (1 520 011 TL) , RSV+ akut bronşiolit ilişkili <2 yaş yatış 411 çocuğun yatış maliyeti 421 938£ (1 182 860 TL) olarak hesaplandı. Bu maliyetlerin bronşiolitlerde %13.7, RSV ilişkili yatışlarda %11'inin <36 haftalık prematürelere ait olduğu saptandı. Khuri Bulos N. ve ark. (288) Ürdün'deki çalışmasında %64 (467/728) olguda RSV+'liği saptanmış ve hastaneye yatış maliyetleri kıyaslandığında RSV+ olguların RSV- olgulardan daha fazla maliyete (RSV+ 538\$ [976 TL]; RSV- 431\$ [749.7 TL]) neden oldukları belirlenmiştir. Shefali-Patel D. ve ark. (289) 32-35 haftalık doğan prematüre bebeklerden RSV+ SYE nedeniyle başvuran 20 olgunun 2 yıl süresince yapılan sağlık harcamalarının RSV- SYE nedeniyle başvuran 30 bebekle ve yine SYE geçirmeyen 108 bebekle karşılaştırıldığı çalışmada, RSV+ grupta sağlık giderlerinin diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirdiler. Ranmuthugala G ve ark (290) çalışmasında Avustralya'da RSV ilişkili hastane yatışı oranı <5 yaşta 2.2-4.5/1000 ve <1 yaşta 8.7-17.4/1000 olarak bildirilmiş, yıllık bu yatışlara bağlı direkt maliyetin de yaklaşık 24-50 milyon dolar arasında olduğu hesaplanmıştır. Paramore LC. ve ark. (291) çalışmasında 2000 yılında Amerika'da <5 yaşta RSV ilişkili hastaneye yatış sayısı toplamda 86 000 olup, bu yatışlardaki direkt tıbbi maliyetin toplam 394 000 000 dolar olduğu bildirilmiştir. Buna göre kişi başı maliyet 4580 dolar tutmaktadır.

Bizim çalışmamızda *RSV+* ASYE nedeniyle yatan bir olgunun ortalama yatış direkt tıbbi maliyeti 1 652.2 TL (910.1 \$ ve 721.0 €), *RSV-* bir olgunun yatış direkt tıbbi maliyeti ise 1867.5 TL (1 028.7 \$, 814.9 €) olarak bulunmuştur. Toplam yatış maliyetleri tüm Türkiye bazında değerlendirildiğinde ise *RSV+* ASYE nedeniyle yatış maliyetimizin yılda yaklaşık ortalama 419 658.8 TL (231 178.7 \$ ve 183 137.1 €) olması beklenmektedir. Çalışma grubumuzdaki hastaların yaş gruplarına göre ortalama maliyetleri değerlendirildiğinde en yüksek maliyetler kişi başı 1 938.8 TL (1 068.0 \$, 846.0 €) olmak üzere 0-3 ay grubu bebeklerde saptanmıştır. Bu durum çalışmamızda saptadığımız *RSV+* ASYE'nun en sık görüldüğü yaş grubunun 0-3 aylık bebekler olmasının bir sonucudur. Ülkemizdeki < 2 yaş *RSV+* ASYE nedeni yatış maliyetlerinin Amerika, İngiltere gibi gelişmiş ülkeler ile kıyaslandığında çok düşük olması Türkiye'deki sağlık harcamalarının ucuz olmasından kaynaklanmaktadır. Ürdün ile kıyaslandığında *RSV+* olguların hastane maliyetlerinin ülkemizdeki ile benzer olduğu görülmektedir. Ancak, ülkemizde verilen sağlık hizmetlerinin kalitesi Ürdün ile kıyaslanmamalıdır. Nitekim bu çalışmanın yapıldığı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi 15 Ocak 2005 tarihinden bu yana dünyanın saygın hastane akreditasyonu kuruluşlarından olan JCI (Joint Commission International) tarafından tam akredite olmuş şekilde hizmet vermektedir. Özetle, çalışmamızda Bursa'da saptadığımız <2 yaşta %37.9 *RSV+* ASYE sıklığımız, 7.8/1000 *RSV+* ASYE insidansımız, ülkemize projekte edildiğinde tahmini beklediğimiz 18 800 *RSV+* ASYE nedeni tahmini hastane yatışına bağlı gelişen ortalama 419 658.8 TL (231 178.7 \$ ve 183 137.1 €) direkt tıbbi maliyetimiz *RSV+* ASYE'lerinin oluşturduğu hastalık yükümüzü ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hall CB, McCarthy CA. Respiratory syncytial virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases*. 4th edition. New York: Churchill Livingstone; 1995, pp. 1501-19.
2. Ogra PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5 Suppl A: 119-26.
3. Murphy FA. Virus Taxonomy. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields Virology*. 2nd edition. New York: Philadelphia, Lipponcott-Raven Publishers, 1996, pp. 15-57.
4. Hall CB. Respiratory Syncytial Virus. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR (eds). *Principles and Practice of Clinical Virology*. Chichester: John Wiley and Sons; 1994, pp. 270-2.
5. Collins P, Chanock R, Murphy B. Respiratory Syncytial Virus. In: Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields Virology*. 4th Ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins; 2001, pp. 1341-79.
6. Hall CB, Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. (6th edition), Philadelphia: WB Saunders Company, 2009, p 2462-87.
7. McNamara PS, Smyth RL. The pathogenesis of respiratory syncytial virus disease in childhood. *Br Med Bull*. 2002; 61: 13-28.
8. Gala CL, Hall CB, Schnabel KC, Pincus PH, Blossom P, Hildreth SW, Betts RF, Douglas RG Jr. The use of eye-nose goggles to control nosocomial respiratory syncytial virus infection. *JAMA* 1986; 256(19): 2706-08.
9. From Linda Stannard's web page, Division of Medical Virology, at the University of Cape Town.
10. Sullender WM, Mufson MA, Prince GA, Anderson LJ, Wertz GW. Antigenic and genetic diversity among the attachment proteins of group A respiratory syncytial viruses that have caused repeat infections in children. *J Infect Dis* 1998;178(4): 925-32.
11. Stang P, Brandenburg N, Carter B. The economic burden of respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis hospitalizations. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155(1): 95-6.
12. Howard T, Hoffman L, Stang P, Simoes EA. Respiratory syncytial virus pneumonia in the hospital setting: Length of stay, charges and mortality. *J Pediatr* 2000; 137(2): 227-32.
13. Collins RA, Gualano RC, Zosky GR, Chiappetta CL, Turner DJ, Colasurdo GN, Hantos Z, Sly PD. Lack of long-term effects of respiratory syncytial virus infection on airway function in mice. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 156(3): 345-52.
14. Ruuskanen O, Ogra PL. Respiratory syncytial virus. *Curr Probl Pediatr* 1993; 23(2): 50-79.
15. Handforth J, Friedland JS, Sharland M. Basic epidemiology and immunopathology of RSV in children. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1(3): 210-4.

16. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis* 1997; 175(4): 814-20
17. Buraphachep W, Britt WJ, Sullender WM. Detection of antibodies to respiratory syncytial virus attachment and nucleocapsid proteins with recombinant baculovirus-expressed antigens. *J Clin Microbiol* 1997; 35(2): 354-7.
18. Heilman CA. From the National Institute of Allergy and Infectious Diseases and the World Health Organization. Respiratory syncytial and parainfluenza viruses. *J Infect Dis* 1990; 161(3): 402-6.
19. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington, D.C.: ASM Press; 1999. pp. 942-58.
20. Hastie ML, Headlam MJ, Patel NB, Bukreyev AA, Buchholz UJ, Dave KA, Norris EL, Wright CL, Spann KM, Collins PL, Gorman JJ. The human respiratory syncytial virus nonstructural protein 1 regulates type I and type II interferon pathways. *Mol Cell Proteomics* 2012; 11(5): 108-27.
21. Kotelkin A, Belyakov IM, Yang L, Berzofsky JA, Collins PL, Bukreyev A. The NS2 protein of human respiratory syncytial virus suppresses the cytotoxic T-cell response as a consequence of suppressing the type I interferon response. *J Virol* 2006; 80(12): 5958-67.
22. Moore EC, Barber J, Tripp RA. Respiratory syncytial virus (RSV) attachment and nonstructural proteins modify the type I interferon response associated with suppressor of cytokine signaling (SOCS) proteins and IFN-stimulated gene-15 (ISG15). *Virol J* 2008; 5: 116.
23. Spann KM, Tran KC, Chi B, Rabin RL, Collins PL. Suppression of the induction of alpha, beta, and lambda interferons by the NS1 and NS2 proteins of human respiratory syncytial virus in human epithelial cells and macrophages [corrected]. *J Virol* 2004; 78(8): 4363-9.
24. Siqueira MM, Nascimento JP, Portes SA, Schuy W. Enzyme immunoassay for respiratory syncytial virus: rapid detection in nasopharyngeal secretions and evaluation of isolates representing different RSV subgroups. *J Clin Lab Anal* 1993; 7(2): 130-3.
25. Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, Long CE, Mc Connochie KM, Hildreth SW, Anderson LJ. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J Infect Dis* 1990; 162(6): 1283-90.
26. Langedijk JP, Brandenburg AH, Middel WG, Osterhaus A, Melen RH, van Oirschot JT. A subtype-specific peptide-based enzyme immunoassay for detection of antibodies to the G protein of human respiratory syncytial virus is more sensitive than routine serological tests. *J Clin Microbiol* 1997; 35(7): 1656-60.
27. Collins PL, Crowe JEJ. Respiratory syncytial virus and metapneumoviruses. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Strauss SE. (eds). *Fields Virology*. 5th edition. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 2007, pp. 1601-46.
28. Galiano MC, Palomo C, Videla CM, Arbiza J, Melero JA, Carballal G. Genetic and antigenic variability of human respiratory syncytial virus (groups a and b) isolated over seven consecutive seasons in Argentina (1995 to 2001). *J Clin Microbiol* 2005; 43(5): 2266-73.

29. Mlinaric-Galinovic G, Chonmaitree T, Cane PA, Pringle CR, Ogra PL. Antigenic diversity of respiratory syncytial virus subgroup B strains circulating during a community outbreak of infection. *J Med Virol* 1994; 42(4): 380-4.
30. Matheson JW, Rich FJ, Cohet C, Grimwood K, Huang QS, Penny D, Hendy MD, Kirman JR. Distinct patterns of evolution between respiratory syncytial virus subgroups A and B from New Zealand isolates collected over thirty-seven years. *J Med Virol* 2006; 78(10): 1354-64.
31. Fernie BF, Gerin JL. The stabilization and purification of respiratory syncytial virus using MgSO₄. *Virology* 1980; 106(1): 141-4.
32. Hambling MH.: Survival of the respiratory syncytial virus during storage under various conditions. *Br. J. Exp. Pathol.* 1964; 45:647-655.
33. Hall C, Geiman J, Douglas RG. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1980; 141: 98-102.
35. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Auinger P, Griffin MR, Poehling KA, Erdman D, Grijalva CG, Zhu Y, Szilagyi P. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009; 360(6): 588-98.
36. Chakravarti A, Chopra K, Shetty S. Respiratory Syncytial Virus in lower respiratory tract infections. *Indian Pediatr* 1995; 32(12): 1303–5.
37. http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index2.htm (Accessed on 3rd August 2010).
38. Agah R, Cherry JD, Garakian AJ, Chapin M. Respiratory syncytial virus (RSV) infection rate in personnel caring for children with RSV infections. Routine isolation procedure vs routine procedure supplemented by use of masks and goggles. *Am J Dis Child* 1987; 141(6): 695-7.
39. Leclair JM, Freeman J, Sullivan BF, Crowley CM, Goldmann DA. Prevention of nosocomial respiratory syncytial virus infections through compliance with glove and gown isolation precautions. *N Engl J Med* 1987; 317(6): 329-34.
40. Thorburn K, Kerr S, Taylor N, van Saene HK. RSV outbreak in a paediatric intensive care unit. *J Hosp Infect* 2004; 57(3): 194-201.
41. Shay D, Holman R, Newman R, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999; 282(15): 1440-6.
42. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel Jr EF, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000; 137(6): 865-70.
43. Kneyber MCJ, Steyerberg EW, de Groot R, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr* 2000; 89(6): 654-60.
44. Hall CB, Douglas RG Jr. Nosocomial respiratory syncytial viral infections. Should gowns and masks be used? *Am J Dis Child* 1981; 135(6): 512-5.
45. Murphy D, Todd JK, Chao RK, Orr I, McIntosh K. The use of gowns and masks to control respiratory illness in pediatric hospital personnel. *J Pediatr* 1981; 99(5): 746-50.
46. La Via WV, Marks MI, Stutman HR. Respiratory syncytial virus puzzle: Clinical features, pathophysiology, treatment and prevention. *J Pediatr* 1992; 121(4): 503-10.

47. Prober CG, Wang EEL. Reducing the morbidity of lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: Still no answer. *Pediatrics* 1997; 99(3): 472-75.
48. Law BJ, De Carvalho V. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized Canadian children: regional differences in patient populations and management practices. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(8): 659-63.
49. Darville T, Yamauchi T. Respiratory syncytial virus. *Pediatr Rev* 1998; 19(2): 55-61.
50. Wyde PR. Respiratory syncytial virus disease and prospects for its control. *Antiviral Res*, 1998; 39(2): 63-79.
51. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. J Pediatr* 1992; 121(3): 348-54.
52. Nicholson KG, McNally T, Silverman M, Simons P, Stockton JD, Zambon MC. Rates of hospitalisation for influenza, respiratory syncytial virus and human metapneumovirus among infants and young children. *Vaccine* 2006; 24(1): 102-8.
53. Nicolai T, Pohl A. Acute viral bronchiolitis in infancy: epidemiology and management. *Lung* 1990; 168 (Suppl): 396-405.
54. Meurman O, Ruuskanen O, Sarkkinen H, Hanninen P, Holonen P. Immunoglobulin class-specific antibody response in respiratory syncytial virus infection measured by enzyme immunoassay. *J Med Virol* 1984; 14(1): 67-72.
55. Openshaw PJ. Potential therapeutic implications of new insights into respiratory syncytial virus disease. *Respir Res* 2002; 3(Suppl 1): 15-20.
56. Piedra PA. Clinical experience with respiratory syncytial virus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(Suppl 2): 94-9.
57. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis* 2001; 183(1): 16-22.
58. Johnson S, Oliver C, Prince GA, Hemming VG, Pfarr DS, Wang SC, Dormitzer M, O'Grady J, Koenig S, Tamura JK, Woods R, Bansal G, Couchenour D, Tsao E, Hall WC, Young JF. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1997; 176(5): 1215-24.
59. Toms GL, Scott R. Respiratory syncytial virus and the infant immune response. *Arch Dis Child* 1987; 62(6): 544-6.
60. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995; 126(2): 212-9.
61. Grootuis JR, Levin MJ, Rodriguez W, Hall CB, Long CE, Kim HW, Lauer BA, Hemming VG. Use of intravenous gamma globulin to passively immunize high-risk children against respiratory syncytial virus: safety and pharmacokinetics. The RSVIG Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35(7): 1469-73.

62. Mejias A, Chavez-Bueno S, Rios AM, Aten MF, Raynor B, Peromingo E, Soni P, Olsen KD, Kiener PA, Gomez AM, Jafri HS, Ramilo O. Comparative effects of two neutralizing anti-respiratory syncytial virus (RSV) monoclonal antibodies in the RSV murine model: time versus potency. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(11): 4700-7.
63. Carbonell-Estrany X, Simões EA, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, Connor EM, Losonsky GA; Motavizumab Study Group. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. *Pediatrics* 2010; 125(1): e35-51.
64. Simoes EA, Sondheimer HM, Top FH Jr, Meissner HC, Welliver RC, Kramer AA, Groothuis JR. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The Cardiac Study Group. *J Pediatr* 1998; 133(4): 492-9.
65. Harkensee C, Brodlie M, Embleton ND, Mckean M. Passive immunisation of preterm infants with palivizumab against RSV infection. *J Infect* 2006; 52(1): 2-8.
66. Harris JA, Huskins WC, Langley JM, Siegel JD; Pediatric Special Interest Group of the Society for Healthcare Epidemiology of America. Health care epidemiology perspective on the October 2006 recommendations of the Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2007; 120(4): 890-2.
67. Meissner HC, Bocchini JA Jr, Brady MT, Hall CB, Kimberlin DW, Pickering LK. The role of immunoprophylaxis in the reduction of disease attributable to respiratory syncytial virus. *Pediatrics* 2009; 124(6): 1676-9.
68. Krilov LR, Weiner LB, Yogev R, Fergie J, Katz BZ, Henrickson KJ, Welliver RC Sr. The 2009 COID recommendations for RSV prophylaxis: issues of efficacy, cost, and evidence-based medicine. *Pediatrics* 2009; 124(6): 1682-4.
69. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986; 140(6): 543-6.
70. Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1991; 163(4): 693-8.
71. Hall CB, Douglas RG Jr, Schnabel KC, Geiman JM. Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. *Infect Immun* 1981; 33(3): 779-83.
72. Hall CB, Douglas Jr RG, Geiman JM. Quantitative shedding patterns of respiratory syncytial virus in infants. *J Infect Dis* 1975; 132(2): 151-6.
73. Welliver CR, Ogra PR. Respiratory syncytial virus. In: Gorbach Sherwood L, Bartlett John G, Blacklow Neil R (eds). *Infectious Diseases*, 2th Edition. WB Saunders Company; 1998. pp. 2148-50.
74. Adams JM, Imagawa DT, Zike K. Epidemic bronchiolitis and pneumonia related to respiratory syncytial virus. *JAMA* 1961; 176:1037-9.
75. Ahere W, Bird T, Court SD, Gardner PS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 1970; 23(1): 7-18.
76. Hall CB. Respiratory syncytial viral infections: Pathology and pathogenicity. In: Weisman L, Groothuis J (eds). *Contemporary Diagnosis*

and Management of Respiratory Syncytial Virus Infection. 5th edition. Newtown, PA: Handbooks in Health Care; 2000. pp.72-93.

77. Visscher DW, Myers JL. Bronchiolitis: The pathologist's perspective. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(1): 41-7.

78. Chandwani S, Borkowsky W, Krasinski K, Lawrence R, Welliver R. Respiratory syncytial virus infection in human immunodeficiency virus–infected children. *J Pediatr* 1990; 117(2 Pt 1): 251-4.

79. Chang J, Choi SY, Jin HT, Sung YC, Braciale TJ. Improved effector activity and memory CD8 T cell development by IL-2 expression during experimental respiratory syncytial virus infection. *J Immunol* 2004; 172(1): 503-8.

80. Chang J, Srikiatkachorn A, Braciale TJ. Visualization and characterization of respiratory syncytial virus F-specific CD8(+) T cells during experimental virus infection. *J Immunol* 2001; 167(8): 4254-60.

81. Chanock RM. Control of acute mycoplasmal and viral respiratory tract disease. *Science* 1970; 169(3942): 248-56.

82. Chandra A, Martinez GM, Mosher WD, Abma JC, Jones J. Fertility, family planning, and reproductive health of U.S. women: Data from the 2002 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat* 2005; 23: 1-160.

83. Chanock RM, Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *Am J Hyg* 1957; 66(3): 291-300.

84. Meissner HC, Groothuis JR. Immunoprophylaxis and the control of respiratory syncytial virus disease. *Pediatrics* 1997; 100(2 Pt 1): 260-3.

85. Midula F, Villani A, Panuska JR, Dab I, Kolls JK, Merolla R, Ronchetti R. Respiratory syncytial virus lung infection in infants: Immunoregulatory role of infected alveolar macrophages. *J Infect Dis* 1993; 168(6): 1515-9.

86. Renzi PM, Turgeon JP, Yang JP, Drblik SP, Marcotte JE, Pedneault L, Spier S. Cellular immunity is activated and a TH-2 response is associated with early wheezing in infants after bronchiolitis. *J Pediatr* 1997; 130(4): 584-93.

87. Rabatic S, Gagro A, Lokar-Kolbas R, Krsulovic-Hresic V, Vrtar Z, Popow-Kraupp T, Drazenovic V, Mlinaric-Galinovic G. Increase in CD 23 pozitiv C cell in infants with bronchiolitis accompanied by appearance of IgE and IgD antibodies specific for respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1997; 175(1): 32-7.

88. Saito T, Deksin RW, Casola A, Haberke H, Olszewska B, Ernst PB, Alam R, Ogra PL, Garofalo R. Respiratory syncytial virus induces selective production of the chemokine RANTES by upper airway epithelial cells. *J Infect Dis*. 1997; 175(3): 497-504.

89. Hegele RG, Hayashi S, Bramley AM, Hogg JC. Persistence of respiratory syncytial virus genome and protein after acute bronchiolitis in Guinea Pigs. *Chest* 1994; 105(6): 1848-54.

90. Dargaville PA, South M, McDougall PN. Surfactant abnormalities in infants with severe viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1996; 75(2): 133-6.
91. Hall CB, Mc Carthy CA. Respiratory syncytial virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases* 4th edition. New York: Churchill Livingstone; 1995. pp. 1501-9.
92. Belshe RB, Mufson MA. Respiratory syncytial virus. In: Belshe RB (ed). *Textbook of Human Virology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1991. pp. 388-407.
93. Chanock RM, Parrott RH, Connors M, Collins PL, Murphy BR. Serious respiratory tract disease caused by respiratory syncytial virus: Prospects for improved therapy and effective immunization. *Pediatrics* 1992; 90(1 Pt 2): 137-43.
94. Mufson MA, Belshe RB, Orver C, Norrby E. Subgroup characteristics of respiratory syncytial virus strains recovered from children with two consecutive infections. *J Clin Microbiol* 1989; 129(6): 1232-46.
95. Walsh EE, Hall CB. Respiratory syncytial virus. In: Schmidt NJ, Emmons RW (eds). *Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections*. 6th Ed. Washington: American Public Association; 1989. pp. 693-707.
96. Becker S, Soukup J, Yankaskas JR. Respiratory syncytial virus infection of human primary nasal and bronchial epithelial cell cultures and bronchoalveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 6(4): 369-74.
97. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group and maternal antibody level. *J Pediatr* 1981; 98(5): 708-15.
98. Meiss HC, Welliver RC, Chartrand SA, Fulton DR, Rodriguez WJA, Groothuis JR. Prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: Consensus opinion on the role of immunoprophylaxis with respiratory syncytial virus hyperimmune globulin. *Pediatr Infect Dis* 1996; 15(12): 1059-68.
99. Hacimustafaoglu M, Celebi S, Aynaci E, Sinirtas M, Koksall N, Küçükdoğan A, Ercan I, Goral G, Ildirim I. The progression of maternal RSV antibodies in the offspring. *Arch Dis Child*. 2004; 89(1): 52-3.
100. Storch GA. Respiratory syncytial virus In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds.) *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* 1st. Edition. Churchill Livingstone; 1997. pp.1247-54.
101. Hacimustafaoglu M, Sapan N. RSV-bronchiolitis, wheezy infant and progression to asthma. *Turkiye Klinikleri J Allergy-Asthma* 2000; 2(1): 19-24.
102. Welliver RC. Bronchiolitis and infectious asthma. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 5th edition. Philadelphia: Saunders Company; 2004. pp. 273-85.
103. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, Jong M, Swanson M, Lehrer SB. The severity-dependent relationship of infant bronchiolitis on the risk and morbidity of early childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(5):1055-61.

104. Kneyber MCJ, Steyerberg EW, de Groot R, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr* 2000; 89(6): 654–60.
105. Oh J-W, Lee HB, Yum MK, Kim CR, Kang JO, Park IK. ECP level in nasopharyngeal secretions and serum from children with respiratory syncytial virus infections and asthmatic children. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21(2): 97–100.
106. Garofalo R, Kimpen JL, Welliver RC, Ogra PL. Eosinophil degranulation in the respiratory tract during naturally acquired respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1992; 120(1): 28–32.
107. Schall TJ, Bacon K, Toy KJ, Goeddel DV. Selective attraction of monocytes and T lymphocytes of the memory phenotype by cytokine RANTES. *Nature* 1990; 347(6294): 669-71.
108. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, Yin-Declue H, Christie C, Zheng J, Schechtman KB, Strunk RC, Castro M. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(1): 91-100.
109. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, Hartert TV. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(11): 1123-9.
110. Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM, Kimpen JL; Palivizumab Long-Term Respiratory Outcomes Study Group. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr* 2007; 151(1): 34-42.
111. Jartti T, Korppi M. Rhinovirus-induced bronchiolitis and asthma development. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22(4): 350-5.
112. Centers for Disease Control and Prevention. National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System (NREVSS), 2006. Available at <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/nrevss/index.htm>. (Accessed on 10.03.2013)
113. Leung AK, Klinier JD, Davies HD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Nat Med Assoc* 2005; 97(12): 1708-13.
114. Blydt-Hansen T, Subbarao K, Quennec P, McDonald J. Recovery of respiratory syncytial virus from stethoscopes by conventional viral culture and polymerase chain reaction. *Ped Inf Dis J* 1999; 18(2): 164-165.
115. Arens MQ, Swierkosz EM, Schmidt RR, Armstrong T, Rivetna KA. Enhanced isolation of respiratory syncytial virus in cell culture. *J Clin Microbiol* 1991; 29(3): 463-5.
116. Minnich LL, Thomas FS, Ray CG. Rapid detection of viruses by immunofluorescence. In: Specter SC (ed). *Cumitech 24: Rapid Detection of Viruses by Immunofluorescence (PRINT)*, American Society for Microbiol. Washington DC: ASM Pres; 1988.
117. Smith TF, Wold AD, Espy MJ, Marshall WF. New developments in the diagnosis of viral diseases. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7(2): 183-201.
118. Smith MC, Creutz C, Huang YT. Detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal secretions by shell vial technique. *J Clin Microbiol* 1991; 29(3): 463-5.
119. Gleaves CA, Smith TF, Shuster EA, Pearson GR. Rapid detection of cytomegalovirus in MRC-5 cells inoculated with urine specimens by using

- low-speed centrifugation and monoclonal antibody to an early antigen. *J Clin Microbiol* 1984; 19(6): 917-9.
120. Thomas EC, Book LE. Comparison of two rapid methods for detection respiratory syncytial virus (RSV) (Testpack RSV and Ortho RSV ELISA) with direct immunofluorescence and virus isolation for the diagnosis of pediatric RSV infection. *J Clin Microbiol* 1991; 29(3): 632-5.
121. Aldous WK, Gerber K, Taggart EW, Thomas J, Tidwell D, Daly JA. A comparison of fluorescent assay testing for respiratory syncytial virus. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 49(4): 265-8.
122. Johnston SLG, Siegel CS. Evaluation of direct immunofluorescence, enzyme immunoassay, centrifugation culture for the detection of respiratory syncytial virus. *J Clin Microbiol* 1990; 28(11): 2394-7.
123. Casiano-Colon AE, Hulbert BB, Mayer TK. Lack of sensitivity of rapid antigen tests for the diagnosis of respiratory syncytial virus infection in adults. *J Clin Virol* 2003; 28(2): 169-74.
124. Whiley DM, Syrmis MW, Mackay MM, Sloots TP. Detection of human respiratory syncytial virus by lightcycler reverse transcriptase PCR. *J Clin Microbiol* 2002; 40(12): 4418-22.
125. Borg I, Rohde G, Löseke S, Bittscheidt J, Schultze-Werninghaus G, Stephan V, Bufe A. Evaluation of a quantitative real-time PCR for the detection of respiratory syncytial virus in pulmonary diseases. *European Respiratory J* 2003; 21(6): 944-51.
126. Falsey AR, Formica MA, Walsh EE. Diagnosis of respiratory syncytial virus: comparison of reverse transcription PCR to viral culture and serology in adults with respiratory illness. *J Clin Microbiol* 2002; 40(3): 817-20.
127. Meurman O, Ruuskanen O, Sarkkinen H, Hanninen P, Halonen P. Immunoglobulin Class-Specific Antibody Response in Respiratory Syncytial Virus Infection Measured by Enzyme Immunoassay. *J Med Virol* 1984; 14: 67-72.
128. Welliver RC, Kaul TN, Putnam TI, Sun M, Riddlesberger K, Ogra P. The antibody response to primary and secondary infection with respiratory syncytial virus: Kinetics of class-specific responses. *J Pediatr* 1980; 96: 808-13.
129. Lowther SA, Shay DK, Holman RC, Clarke MJ, Kaufman SF, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among American Indian and Alaska Native children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(1): 11-7.
130. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(2 Suppl): 40-4.
131. Reeve CA, Whitehall JS, Buettner PG, Norton R, Reeve DM, Francis F. Predicting respiratory syncytial virus hospitalisation in Australian children. *J Paediatr Child Health* 2006; 42(5): 248-52.
132. Wildin SR., Chonmaitree T., Swischuk L.E.. Roentgenographic features of common pediatric viral respiratory tract infections. *Am. J. Dis. Child.* 1988; 142: 43-46.
133. Rohwedder A, Keminer O, Forster J, Schneider K, Schneider E, Werchau H. Detection of respiratory syncytial virus RNA in blood of neonates by polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1998; 54(4): 320-7.

134. Meissner HC, Murray SA, Kiernan MA, Snyderman DR, McIntosh K. A simultaneous outbreak of respiratory syncytial virus and parainfluenza virus type 3 in a newborn nursery. *J Pediatr* 1984; 104(5): 680-4.
135. Gadomski AM, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12): CD001266.
136. Langley JM, Smith MB, LeBlanc JC, Joudrey H, Ojah CR, Pianosi P. Racemic epinephrine compared to salbutamol in hospitalized young children with bronchiolitis; a randomized controlled clinical trial [ISRCTN46561076]. *BMC Pediatr* 2005; 5(1): 7.
137. Barr FE, Patel NR, Newth CJ. The pharmacologic mechanism by which inhaled epinephrine reduces airway obstruction in respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis. *J Pediatr* 2000; 136(5): 699-700.
138. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, Milne A, Johnson D, Plint A, Klassen TP, Vandermeer B. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011; 6; 342: 1714.
139. Del Vecchio MT, Doerr LE, Gaughan JP. The Use of Albuterol in Young Infants Hospitalized with Acute RSV Bronchiolitis. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2012;1: 585-90
140. Anil AB, Anil M, Saglam AB, Cetin N, Bal A, Aksu, N. High volume normal saline alone is as effective as nebulized salbutamol-normal saline, epinephrine-normal saline, and 3% saline in mild bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45(1): 41-7.
141. Modl M, Eber E, Malle-Scheid D, Weinhandl E, Zach MS. Does bronchodilator responsiveness in infants with bronchiolitis depend on age? *J Pediatr* 2005; 147(5): 617-21.
142. Modl M, Eber E, Weinhandl E, Gruber W, Zach MS. Assessment of bronchodilator responsiveness in infants with bronchiolitis: A comparison of the tidal and the raised volume rapid thoracoabdominal compression technique. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Pt 1): 763-8.
143. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EE. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD004878.
144. Bülow SM, Nir M, Levin E, Friis B, Thomsen LL, Nielsen JE, Holm JC, Moller T, Bonde-Hansen ME, Nielsen HE. Prednisolone treatment of respiratory syncytial virus infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics* 1999; 104(6): e77.
145. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, Haigh D, Short A, Brown J, Dassu D, Mason SA, Phillips A, Eglin R, Graham M, Chetcuti A, Chatrath M, Hudson N, Thomas A, Chetcuti PA. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000; 82(2): 126-30.
146. Nasr SZ, Strouse PJ, Soskolne E, Maxvold NJ, Garver KA, Rubin BK, Moler FW. Efficacy of recombinant human deoxyribonuclease I in the hospital management of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest* 2001; 120(1): 203-8.
147. Tang JW, Lai FY, Wong F, Hon KL. Incidence of common respiratory viral infections related to climate factors in hospitalized children in Hong Kong. *Epidemiol Infect* 2010; 138(2): 226-35.

148. Buckingham SC, Jafri HS, Bush AJ, Carubelli CM, Sheeran P, Hardy RD, Ottolini MG, Ramilo O, DeVincenzo JP. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial of dexamethasone in severe respiratory syncytial virus (RSV) infection: effects on RSV quantity and clinical outcome. *J Infect Dis* 2002; 185(9): 1222-8.
149. Bentur L, Shoseyov D, Feigenbaum D, Gorichovsky Y, Bibi H. Dexamethasone inhalations in RSV bronchiolitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Paediatr* 2005; 94(7): 866-71.
150. Somers CC, Ahmad N, Mejias A, Buckingham SC, Carubelli C, Katz K, Leos N, Gomez AM, DeVincenzo JP, Ramilo O, Jafri HS. Effect of dexamethasone on respiratory syncytial virus-induced lung inflammation in children: results of a randomized, placebo controlled clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009; 20(5):477-85.
151. Welliver TP, Garofalo RP, Hosakote Y, Hintz KH, Avendano L, Sanchez K, Velozo L, Jafri H, Chavez-Bueno S, Ogra PL, McKinney L, Reed JL, Welliver RC Sr. Severe human lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus and influenza virus is characterized by the absence of pulmonary cytotoxic lymphocyte responses. *J Infect Dis* 2007; 195(8): 1126-36.
152. Welliver RC Sr. The immune response to respiratory syncytial virus infection: friend or foe? *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34(2): 163-73.
153. DeVincenzo JP, Wilkinson T, Vaishnav A, Cehelsky J, Meyers M, Nochur S, Harrison L, Meeking P, Mann A, Moane E, Oxford J, Pareek R, Moore R, Walsh E, Studholme R, Dorsett P, Alvarez R, Lambkin-Williams R. Viral load drives disease in humans experimentally infected with respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(10): 1305-14.
154. Prince GA, Mathews A, Curtis SJ, Porter DD. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis and pneumonia in a cotton rat model with systemically administered monoclonal antibody (palivizumab) and glucocorticosteroid. *J Infect Dis* 2000; 182(5): 1326-30.
155. Bisgaard H, Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 67(3): 379-83.
156. Bisgaard H, Florez-Nunez A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice MP, Marchal JL, Dass SB, Reiss TF, Knorr BA. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(8): 854-60.
157. Proesmans M, Sauer K, Govaere E, Raes M, De Bilderling G, De Boeck K. Montelukast does not prevent reactive airway disease in young children hospitalized for RSV bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2009; 98(11): 1830-4.
158. Kim CK, Choi J, Kim HB, Callaway Z, Shin BM, Kim JT, Fujisawa T, Koh YY. A randomized intervention of montelukast for post-bronchiolitis: effect on eosinophil degranulation. *J Pediatr* 2010; 156(5): 749-54.

159. Chong AS, Zeng H, Knight DA, Shen J, Meister GT, Williams JW, Waldman WJ. Concurrent antiviral and immunosuppressive activities of leflunomide in vivo. *Am J Transplant* 2006; 6(1): 69-75.
160. Knight DA, Hejmanowski AQ, Dierksheide JE, Williams JW, Chong AS, Waldman WJ. Inhibition of herpes simplex virus type 1 by the experimental immunosuppressive agent leflunomide. *Transplantation* 2001; 71(1): 170-4.
161. Dunn MC, Knight DA, Waldman WJ. Inhibition of respiratory syncytial virus in vitro and in vivo by the immunosuppressive agent leflunomide. *Antivir Ther* 2011; 16(3): 309-17.
162. Roymans D, Koul A. Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection: Past, Present and Future. In: Bernhard Resch (ed). *Human Respiratory Syncytial Virus Infection*. China Shanghai: InTect; 2011. pp. 197-234.
163. Numata M, Chu HW, Dakhama A, Voelker DR. Pulmonary surfactant phosphatidylglycerol inhibits respiratory syncytial virus-induced inflammation and infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(1): 320-5.
164. Randolph AG, Wang EEL. Ribavirin for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150(9): 942-7.
165. Rodriguez WJ, Gruber WC, Welliver RC, Groothuis JR, Simoes EA, Meissner HC, Hemming VG, Hall CB, Lepow ML, Rosas AJ, Robertsen C, Kramer AA. Respiratory syncytial virus (RSV) Immune Globulin Intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections. *Pediatrics* 1997; 99(3): 454-61.
166. Kneyber MC, Plotz FB & Kimpen JL. Bench-to-bedside review: Paediatric viral lower respiratory tract disease necessitating mechanical ventilation--should we use exogenous surfactant? *Crit Care*. 2005; 9(6): 550-5.
167. Luchetti M, Ferrero F, Gallini C, Natale A, Pigna A, Tortorolo L & Marraro G. Multicenter, randomised, controlled study of porcine surfactant in severe respiratory syncytial virus-induced respiratory failure. *Pediatr. Crit Care Med*. 2002; 3: 261-8.
168. Tibby SM, Hatherill M, Wright SM, Wilson P, Postle AD & Murdoch IA. Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am.J.Respir. Crit Care Med*. 2000; 162(4):1251-56.
169. Boyce JM, Pittet D; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-16): 1-45.
170. Hemming VG, Prince GA, Horswood RL, London WJ, Murphy BR, Walsh EE, Fischer, GW, Weisman LE, Baron PA, Chanock RM. Studies of passive immunotherapy for infections of respiratory syncytial virus in the respiratory tract of a primate model. *J Infect Dis* 1985; 152(5): 1083-7.
171. Prince GA, Horswood RL, Chanock RM Quantitative aspects of passive immunity to respiratory syncytial virus infection in infant cotton rats. *J Virol* 1985; 55(3): 517-20.

172. PREVENT study group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997; 99(1): 93-9.
173. Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102(3 Pt. 1): 531-7.
174. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, Jr, Connor EM, Sondheimer HM; Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003; 143(4): 532-40.
175. Mohan AK, Braun MM, Ellenberg S, Hedje J, Cote TR. Deaths among children less than two years of age receiving palivizumab: an analysis of comorbidities. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(4): 342-5.
176. Romero JR. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(Suppl 2): 46-54.
177. Morris SK, Dzolganovski B, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. *BMC Infect Dis* 2009; (9): 106.
178. Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, Winterstein AG. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in various indications. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165(6): 498-505.
179. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technol Assess* 2011; 15(5):iii-iv, 1-124.
180. Wu H, Pfarr DS, Johnson S, Brewah YA, Woods RM, Patel NK, White WI, Young JF, Kiener PA. Development of motavizumab, an ultra-potent antibody for the prevention of respiratory syncytial virus infection in the upper and lower respiratory tract. *J Mol Biol* 2007; 368(3): 652-65.
181. Wu H, Pfarr DS, Losonsky GA, Kiener PA. Immunoprophylaxis of RSV infection: advancing from RSV-IGIV to palivizumab and motavizumab. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 317: 103-23.
182. Carbonell-Estrany X, Simoes EA, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, Connor EM, Losonsky GA; Motavizumab Study Group. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. *Pediatrics* 2010; 125(1): 35-51.
183. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005; 352(17): 1749-59.
184. Gessner BD. The cost-effectiveness of a hypothetical respiratory syncytial virus vaccine in the elderly. *Vaccine* 2000; 18(15): 1485-94.
185. Graham BS, Johnson TR, Peebles RS. Immune-mediated disease pathogenesis in respiratory syncytial virus infection. *Immunopharmacology* 2000; 48(3): 237-47.
186. Openshaw PJ. Antiviral immune responses and lung inflammation after respiratory syncytial virus infection. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2(2): 121-5.

187. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, Parrott RH. RSV disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 1969; 89(4): 422-34.
188. Fulginiti VA, Eller JJ, Sieber OF, Joyner JW, Minamitani M, Meiklejohn G. Respiratory virus immunization: I. A field trial of two inactivated respiratory virus vaccines: an aqueous trivalent parainfluenza virus vaccine and an alum-precipitated RSV vaccine. *Am J Epidemiol* 1969; 89(4): 435-48.
189. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to RSV infection in children previously vaccinated with an inactivated RSV virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1969; 89(4): 405-21.
190. Murphy BR, Prince GA, Walsh EE, Kim HW, Parrott RH, Hemming VG, Rodriguez WJ, Chanock RM. Dissociation between serum neutralizing and glycoprotein antibody responses of infants and children who received inactivated RSV vaccine. *J Clin Microbiol* 1986; 24(2): 197-202.
191. Waris ME, Tsou C, Erdman DD, Zaki SR, Anderson LJ. RSV infection in BALB/c mice previously immunized with formalin-inactivated virus induces enhanced pulmonary inflammatory response with a predominant Th2-like cytokine pattern. *J Virol* 1996; 70(5): 2852-60.
192. Connors M, Kulkarni AB, Firestone CY, Holmes KL, Morse HC 3rd, Sotnikov AV, Murphy BR. Pulmonary histopathology induced by RSV challenge of formalin-inactivated RSV-immunized BALB/c mice is abrogated by depletion of CD4+ T cells. *J Virol* 1992; 66(12): 7444-51.
193. Wang EEL, Law BJ. RSV infection in paediatric patients. *Semin Pediatr Infect Dis* 1998; 9: 146-53.
194. Stark JM, Fatemi SH, Amini SB, Huang YT. Occurrence of RSV subtypes in hospitalised children in Cleveland, Ohio from 1985 to 1988. *Pediatr Pulmonol* 1991; 11(2): 98-102.
195. Crowe JE Jr. Immune responses of infants to infection with respiratory viruses and live attenuated respiratory virus candidate vaccines. *Vaccine* 1998; 16(14-15): 1423-32.
196. Englund JA, Glezen WP, Piedra PA. Maternal immunization against viral disease. *Vaccine* 1998; 16(15-14): 1456-63.
197. Routledge EG, Willcocks MM, Samson AC, Morgan L, Scott R, Anderson JJ, Toms GL. The purification of four RSV proteins and their evaluation as protective agents against experimental infection in BALB/c mice. *J Gen Virol* 1988; 69(Pt 2): 293-303.
198. Walsh EE, Hall CB, Briseli M, Brandriss MW, Schlesinger JJ. Immunization with glycoprotein subunits of RSV to protect cotton rats against viral infection. *J Infect Dis* 1987; 155(6): 1198-204.
199. Murphy BR, Sotnikov AV, Lawrence LA, Banks SM, Prince GA. Enhanced pulmonary histopathology is observed in cotton rats immunized with formalin-inactivated RSV or purified F glycoprotein and challenged with RSV 3-6 months after immunization. *Vaccine* 1990; 8(5): 497-502.
200. Murphy BR, Sotnikov A, Paradiso PR, Hildreth SW, Jensen AB, Baggs RB, Lawrence L, Zubak JJ, Chanock RM, Beeler JA. Immunization of cotton rats with the fusion (F) and large (G) glycoproteins of RSV protects against RSV challenge without potentiating RSV disease. *Vaccine* 1989; 7(6): 533-40.

201. Crowe JE Jr. Current approaches to the development of vaccines against disease caused by RSV and parainfluenza virus (PIV): a meeting report of the WHO Programme for Vaccine Development. *Vaccine* 1995; 13(4): 415-21.
202. Hancock GE, Speelman DJ, Frenchick PJ, Mineo-Kuhn MM, Baggs RB, Hahn DJ. Formulation of the purified fusion protein of RSV with the saponin QS-21 induces protective immune responses in BALB/c mice that are similar to those generated by experimental infection. *Vaccine* 1995;13(4): 391-400.
203. Tebey PW, Scheuer CA, Peek JA, Zhu D, LaPierre NA, Green BA, Phillips ED, Ibraghimov AR, Eldridge JH, Hancock GE. Effective mucosal immunization against RSV using purified F protein and a genetically detoxified cholera holotoxin, Ct-E29H. *Vaccine* 2000; 18(24): 2723-34.
204. Welliver RC, Tristram DA, Batt K, Sun M, Hogerman D, Hildreth S. RSV-specific cell-mediated immune responses after vaccination with a purified fusion subunit vaccine. *J Infect Dis* 1994; 170(2): 425-8.
205. Tristram DA, Welliver RC, Mohar CK, Hogerman DA, Hildreth SW, Paradiso P. Immunogenicity and safety of RSV subunit vaccine in seropositive children 1;8-36 months old. *J Infect Dis* 1993;167(1): 191-5.
206. Piedra PA, Grace S, Jewell A, Spinelli S, Bunting D, Hogerman DA, Malinoski F, Hiatt PW. Purified fusion protein vaccine protects against lower respiratory tract illness during RSV season in children with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis* 1996; 15(1): 23-31.
207. Munoz FM, Piedra PA, Maccato M, Kozinetz C, Glezen PW. Respiratory syncytial virus purified fusion protein-2 (RSV-PFP-2) vaccine in pregnancy [abstract]. In Abstracts of the RSV After 45 Years meeting, Segovia, Spain (unpublished). 2001.
208. Johnson TR, Fisher JE, Graham BS. Construction and characterisation of recombinant vaccinia virus co-expressing a RSV protein and a cytokine. *J Gen Virol* 2001; 82(Pt 9): 2107-16.
209. Li X, Sambhara S, Li CX, Ewasyshyn M, Parrington M, Caterini J, James O, Cates G, Du RP, Klein M. Protection against RSV infection by DNA immunization. *J Exp Med* 1998; 188(4): 681-88.
210. Goetsch L, Plotnicky-Gilquin H, Champion T, Beck A, Haeuw JF, Nguyen T, Bonnefoy JY, Corvaia N. Influence of live RSV priming on the immune response generated by a recombinant vaccine candidate, BBG2Na. *Vaccine* 2000;18(24): 2648-55.
211. Hsu KHL, Lubeck MD, Davis AR, Bhat RA, Selling BH, Bhat BM, Mizutani S, Murphy BR, Collins PL, Chanock RM. Immunogenicity of recombinant adenovirus-RSV vaccines with adenovirus types 4, 5, and 7 vectors in dogs and a chimpanzee. *J Infect Dis* 1992; 166(4): 769-75.
212. Bastien N, Trudel M, Simard C. Protective immune responses induced by the immunization of mice with a recombinant bacteriophage displaying an epitope of the human RSV. *Virology* 1997; 234(1): 118-22.
213. Cano F, Poltnicky-Gilquin H, Nguyen TN, et al. Partial protection to RSV elicited in mice by intranasal immunisation using live staphylococci with surface displayed RSV-peptides. *Vaccine* 2000; 18: 2743-52
214. Dollenmaier G, Mosier SM, Scholle F, Sharma N, McKnight KL, Lemon SM. Membrane-associated RSV F protein expressed from a human rhinovirus type 14 vector is immunogenic. *Virology* 2001; 218(24): 216-30.

215. Crowe JE Jr, Firestone CY, Murphy BR. Passively acquired antibodies suppress humoral but not cell-mediated immunity in mice immunised with live attenuated RSV vaccines. *J Immunol* 2001; 167(7): 3910-18
216. Murphy BR, Hall SL, Kulkarni AB, Crowe JE Jr, Collins PL, Connors M, Karron RA, Chanock RM. An update on approaches to the development of RSV and parainfluenza virus type 3 vaccines. *Virus Res* 1994; 32(1): 13-36.
217. Murphy BR, Hall SL, Kulkarni AB, Crowe JE Jr, Collins PL, Connors M, Karron RA, Chanock RM. An update on approaches to the development of RSV and parainfluenza virus type 3 vaccines. *Virus Res* 1994; 32(1): 13-36
218. Wright PF, Karron RA, Belshe RB, Thompson J, Crowe JE Jr, Boyce TG, Halburnt LL, Reed GW, Whitehead SS, Anderson EL, Wittek AE, Casey R, Eichelberger M, Thumar B, Randolph VB, Udem SA, Chanock RM, Murphy BR. Evaluation of a live, cold-passaged, temperature-sensitive, RSV vaccine candidate in infancy. *J Infect Dis* 2000; 182(5): 1331-42
219. Karron RA, Wright PF, Crowe JE Jr, Clements-Mann ML, Thompson J, Makhene M, Casey R, Murphy BR. Evaluation of two live, cold passaged, temperature-sensitive RSV vaccines in chimpanzees and human adults, infants, and children. *J Infect Dis* 1997; 176(6): 1428-36.
220. Hancock GE, Smith JD, Heers KM. Serum neutralizing antibody titers of seropositive chimpanzees immunized with vaccines coformulated with natural fusion and attachment proteins of RSV. *J Infect Dis* 2000; 181(5): 1768-71.
221. Fogg MH, Parsons KR, Thomas LW, Taylor G. Identification of CD4+ T cell epitopes on the fusion(F) and attachment(G) proteins of bovine RSV. *Vaccine* 2001; 19(23-24): 3226-40
222. Schmidt AC, McAuliffe JM, Murphy BR, Collins PL. Recombinant bovine/human parainfluenza virus type 3(B/HPIV3) expressing the RSV G and F proteins can be used to achieve simultaneous mucosal immunization against RSV and HPIV3. *J Virol* 2001; 75(10): 4594-603.
223. Murphy BR, Olmsted RA, Collins PL, Chanock RM, Prince GA. Passive transfer of respiratory syncytial virus (RSV) antiserum suppresses the immune response to the RSV fusion (F) and large (G) glycoproteins expressed by recombinant vaccinia viruses. *J Virol* 1988; 62(10): 3907-10.
224. Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. In: Remington JS, Klein J, Baker C, Wilson C (eds). *Infectious Diseases of the Fetus and the Newborn Infant*. 6th Edition. Philadelphia, PA, USA: Saunders; 2005. pp. 87-210.
225. Falsey AR, Walsh EE, Capellan J, Gravenstein S, Zambon M, Yau E, Gorse GJ, Edelman R, Hayden FG, McElhaney JE, Neuzil KM, Nichol KL, Simoes EA, Wright PF, Sales VM. Comparison of the safety and immunogenicity of 2 respiratory syncytial virus (RSV) vaccines—nonadjuvanted vaccine or vaccine adjuvanted with alum—given concomitantly with influenza vaccine to high-risk elderly individuals. *J Infect Dis* 2008; 198(9): 1317-26.
226. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Is clinical recognition of respiratory syncytial virus infection in hospitalized elderly and high-risk adults possible? *J Infect Dis* 2007; 195(7): 1046-51.
227. Falsey, AR. RSV in adults: What do we know? What do we need to know? Where are we going?. Presented at: 7th International Respiratory

Syncytial Virus Symposium, 12 December 2010, Rotterdam, The Netherlands, Abstract P81.

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

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

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

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

232. Wennergren G, Kristjansson S. Relationship between respiratory syncytial virus bronchitis and future obstructive airway disease. *Eur Respir J* 2001; 18(6): 1044-58. 233. Piedimonte G. The association between respiratory syncytial virus infection and reactive airway disease. *Respir Med* 2002; 96(Suppl B): 25-29.

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

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

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

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

238. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Haris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med* 1982; 307(7): 397-400.

239. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(2 Suppl): 40-4.

240. Türkiye'de illerin gelişmişlik düzeyi araştırması. İş Bankası İktisadi Araştırmalar Bölümü. Link: ekonomi.isbank.com.tr/UserFiles/pdf/ar_03_2012.pdf.

241. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Auinger P, Griffin MR, Poehling KA, Erdman D, Grijalva CG, Zhu Y, Szilagyi P. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009; 360(6): 588-98.

242. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, O'Brien KL, Roca A, Wright PF, Bruce N, Chandran A, Theodoratou E, Sutanto A, Sedyaningsih ER, Ngama M, Munywoki PK, Kartasasmita C, Simões EA, Rudan I, Weber MW, Campbell H. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9725): 1545-55.

243. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999; 282(15): 1440-6.

244. García CG, Bhole R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, Mejias A. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics* 2010; 126(6): e1453-60.
245. U.S. & World Population Clocks". Census.gov. 2012-04-06. Retrieved 2012-04-17. Erişim: 18.04.2013
246. <http://www.turkstat.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=13425> Erişim 18.04.2013.
247. Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR, Weinberg GA, Coulen C, Poehling KA, Shone LP, Balter S, Hall CB, Erdman DD, Wooten K, Schwartz B; New Vaccine Surveillance Network. Population-Based Surveillance for Hospitalizations Associated With Respiratory Syncytial Virus, Influenza Virus, and Parainfluenza Viruses Among Young Children. *Pediatrics*. 2004; 113(6): 1758-64.
248. La Via WV, Grant SW, Stutman HR, Marks MI. Clinical profile of pediatric patients hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Clin Pediatr (Phila)*. 1993;32(8): 450-4.
249. Muller-Pebody B, Edmunds WJ, Zambon MC, Gay NJ, Crowcroft NS. Contribution of RSV to bronchiolitis and pneumonia-associated hospitalizations in English children, April 1995-March 1998. *Epidemiol Infect* 2002; 129(1): 99-106.
250. El-Hajje MJ, Moulin F, de Suremain N, Marc E, Cosnes-Lambe C, Pons-Catalano C, Lorrot M, Chalumeau M, Rozenberg F, Raymond J, Lebon P, Gendrel D. Respiratory syncytial virus in hospitalized children. A 3-year study. *Presse Med* 2008; 37(1 Pt 1): 37-43.
251. Weigl JA, Puppe W, Rockahr S, Schmitt HJ. Burden of disease in hospitalized RSV-positive children in Germany. *Klin Padiatr*. 2002; 214(6):334-42.
252. Deshpande SA, Northern V. The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. *Arch Dis Child*. 2003 Dec;88(12):1065-9
253. Sanchez-Yebra W, Avila-Carrillo JA, Gimenez-Sanchez F, Reyes-Bertos A, Sanchez-Forte M, Morales-Torres M, Rojas A, Mendoza J; LRTI Research Group. Viral agents causing lower respiratory tract infections in hospitalized children: evaluation of the Speed-Oligo® RSV assay for the detection of respiratory syncytial virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31(3): 243-50.
254. Grimwood K, Cohet C, Rich FJ, Cheng S, Wood C, Redshaw N, Cunningham CW, Pearce N, Kirman JR. Risk factors for respiratory syncytial virus bronchiolitis hospital admission in New Zealand. *Epidemiol Infect* 2008; 136(10): 1333-41.
255. Noyola DE, Zuviri-Gonzalez A, Castro-Garcia JA, Ochoa-Zavala JR. Impact of respiratory syncytial virus on hospital admissions in children younger than 3 years of age. *J Infect* 2007; 54(2): 180-4.
256. Salomão Junior JB, Gardinassi LG, Simas PV, Bittar CO, Souza FP, Rahal P, Zanetta DM. Human respiratory syncytial virus in children hospitalized for acute lower respiratory infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2011 May-Jun 8;87(3):219-24.
257. Pecchini R, Berezin NE, Maria C. Incidence and Clinical Characteristics of the Infection by the Respiratory Syncytial Virus in

- Children Admitted in Santa Casa de Sao Paulo Hospital. *Braz J Infect Dis* 2008; 12(6): 476-9.
258. Bezerra PG, Britto MC, Correia JB, Duarte Mdo C, Fonceca AM, Rose K, Hopkins MJ, Cuevas LE, McNamara PS. Viral and atypical bacterial detection in acute respiratory infection in children under five years. *PLoS One* 2011; 6(4): e18928.
259. Cintra OA, Owa MA, Machado AA, Cervi MC, Figueiredo LT, Rocha GM, Siqueira MM, Arruda E. Occurrence and severity of infections caused by subgroup A and B respiratory syncytial virus in children in southeast Brazil. *J Med Virol.* 2001; 65(2): 408-12.
260. De Paulis M, Gilio AE, Ferraro AA, Ferronato AE, do Sacramento PR, Botosso VF, Oliveira DB, Marinheiro JC, Hársi CM, Durigon EL, Vieira SE. Severity of viral coinfection in hospitalized infants with respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr (Rio J).* 2011 Jul-Aug;87(4):307-13.
261. Wahab AA., Dawod ST, Raman HM. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infection in hospitalized healthy infants and young children in Qatar. *J Trop Pediatr* 2001; 47(6): 363-6.
262. Gupta S, Shamsundar R, Shet A, Chawan R, Srinivasa H. Prevalence of Respiratory Syncytial Virus Infection among Hospitalized Children Presenting with Acute Lower Respiratory Tract Infections. *Indian J Pediatr* 2011; 78(12): 1495-7.
263. Dereli D, Ertem E, Serter D, Şadimen M, Çoker M, Tanaç R. Detection of respiratory syncytial virus in children in the 1993-1994 winter season in İzmir, Turkey, by two diagnostic methods. *APMIS* 1994; 102(11): 877-80.
264. Kanra G, Tezcan S, Yılmaz G and Turkish National Respiratory Syncytial Virus (RSV) Team. Respiratory syncytial virus epidemiology in Turkey. *Turk J Pediatr* 2005; 47(4): 303-8.
265. Tanır G, Doğru Ü, Uzunali Ö, Akar N. Frequency and clinical features of respiratory syncytial virüs (RSV) infections in infants with lower respiratory tract infection. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2000; 9(2): 93-7.
266. Yılmaz G, Uzel N, Işık N, Baysal SU, Aslan S, Badur S. Viral lower respiratory tract infections in children in İstanbul, Turkey. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(2): 173.
267. Erten M, Karyağar N, Ergüven M, Okumuş Ö, Aksu N, Çakı S, Aydın H, Özgüneş N. Bronşiolitli olgularımızda Respiratuvar Sinsityal Virus (RSV) enfeksiyonu sıklığının değerlendirilmesi. *Göztepe Tıp Dergisi* 2006; 21(3): 113-5
268. Aliefendioğlu D, Dibek Mısırlıoğlu E, Yılmaz N, Çakmak FN. Respiratuvar Sinsityal virusun etken olduğu alt solunum yolu enfeksiyonlu yenidoğanların değerlendirilmesi. *KÜ Tıp Fak Dergisi* 2007; 9(2): 19-21.
269. Hatipoğlu S, Arıca S, Çelik Y, Öztora S, Şevketoğlu E, Erkum T. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Tanısıyla Hastanemize Yatırılan Olgularda RSV Enfeksiyonu Sıklığı ve Klinik Özellikleri *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2009; 11(1): 38-44.
270. Hafızoğlu T. Klinik olarak alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı konan 0-1 yaş grubundaki hastaların Respiratuvar Sinsityal Virus sıklığının ve klinik özelliklerinin araştırılması (Uzmanlık Tezi). İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.
271. Beşer ÖF. Solunum yolu enfeksiyonu bulgularıyla başvuran 2 yaş altı çocuklarda respiratory sinsityal virus sıklığı ve klinik özellikleri (Uzmanlık

- Tezi). İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009.
272. Kayıran SM, Paloğlu E, Gürakan B. Bronşiyolit tanısıyla izlenen küçük çocuklarda RSV sıklığı, klinik ve laboratuvar özellikleri. *Türk Pediatri Arşivi* 2010; 45(3): 252-6.
273. Meury S, Zeller S, Heininger U. Comparison of clinical characteristics of influenza and respiratory syncytial virus infection in hospitalised children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2004;163(7): 359-63.
274. Saikusa M, Kawakami C, Noguchi Y, Toba M. An epidemiological study of respiratory syncytial virus infection in Yokohama, Japan for five years. *Kansenshogaku Zasshi.* 2005; 79(6):381-7.
275. Manoha C, Espinosa S, Aho SL, Huet F, Pothier P. Epidemiological and clinical features of hMPV, RSV and RVs infections in young children. *J Clin Virol.* 2007; 38(3):221-6.
276. Cho HJ, Shim SY, Son DW, Sun YH, Tchah H, Jeon IS. Respiratory viruses in neonates hospitalized with acute lower respiratory tract infections. *Pediatr Int.* 2013; 55(1): 49-53.
277. Guerrier G, Goyet S, Chheng ET, Rammaert B, Borand L, Te V, Try PL, Sareth R, Cavailler P, Mayaud C, Guillard B, Vong S, Buchy P, Tarantola A. Acute viral lower respiratory tract infections in Cambodian children: clinical and epidemiologic characteristics. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(1):e8-13.
278. Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(1): 5-9.
279. Lamarão LM, Ramos FL, Mello WA, Santos MC, Barbagelata LS, Justino MC, da Silva AF, Quaresma AJ, da Silva VB, Burbano RR, Linhares AC. Prevalence and clinical features of respiratory syncytial virus in children hospitalized for community-acquired pneumonia in northern Brazil. *BMC Infect Dis.* 2012 May 16; 12: 119.
280. Rietveld E, Vergouwe Y, Steyerberg EW, Huysman MW, de Groot R, Moll HA; RSV Study Group Southwest Netherlands. Hospitalization for respiratory syncytial virus infection in young children: development of a clinical prediction rule. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(3): 201-7.
281. Calvo C, Pozo F, Garcia-Garcia ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Perez-Brena P, Casas I. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr* 2010; 99(6): 883-7.
282. Sung CC, Chi H, Chiu NC, Huang DT, Weng LC, Wang NY, Huang FY. Viral etiology of acute lower respiratory tract infections in hospitalized young children in Northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011 Jun;44(3):184-90.
283. Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Remes S. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. *Pediatr Pulmonol.* 2004; 38(2):155-60.
284. Savić N, Janković B, Minić P, Vasiljević Z, Sovtić A, Pejić K, Sarajlija A, Gazikalović S. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infection in neonates and young infants. *Vojnosanit Pregl.* 2011; 68(3): 220-4.

285. Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. International RSV Study Group. *Eur J Pediatr.* 1998 Mar;157(3):215-20.
286. Fjaerli HO, Farstad T, Bratlid D. Hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in Akershus, Norway, 1993-2000: a population-based retrospective study. *BMC Pediatr.* 2004 Dec 17;4(1):25.
287. Samson L, Cooke C, Macdonald N. Analysis of antibiotic use and misuse in children hospitalized with RSV infection. *Paediatr Child Health.* 1999; 4(3):195-9.
288. Khuri-Bulos N, Williams JV, Shehabi AA, Faouri S, Al Jundi E, Abushariah O, Chen Q, Ali SA, Vermund S, Halasa NB. Burden of respiratory syncytial virus in hospitalized infants and young children in Amman, Jordan. *Scand J Infect Dis* 2010; 42(5): 368-74.
289. Shefali-Patel D, Paris MA, Watson F, Peacock JL, Campbell M, Greenough A. RSV hospitalisation and healthcare utilisation in moderately prematurely born infants. *Eur J Pediatr.* 2012; 171(7): 1055-61.
290. Ranmuthugala G, Brown L, Lidbury BA. Respiratory syncytial virus--the unrecognised cause of health and economic burden among young children in Australia. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2011; 35(2):177-84.
291. Paramore LC, Ciuryla V, Ciesla G, Liu L. Economic impact of respiratory syncytial virus-related illness in the US: an analysis of national databases. *Pharmacoeconomics.* 2004; 22(5): 275-84.

KISALTMALAR

RSV: Respiratuvar sinsityal virüs

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu,

SYE: Solunum yolu enfeksiyonu

RSV+ ASYE: RSV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu

RSV+ A.br: Respiratuvar sinsityal virüse bağlı akut bronşiolit

RSV+ pnömoni: Respiratuvar sinsityal virüse bağlı pnömoni

CRP: C- reaktif protein

PA-Ac: Postero-anterior akciğer grafisi

CCA: chimpanzee coryza agent

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

EIA: Enzim Linked Immunsorbent Assay

IFA: direkt veya indirekt immunfloresan

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

TCID: doku kültürü enfeksiyon dozu

ÜSYE: üst solunum yolu enfeksiyonu

TEŞEKKÜR

Yan dal ihtisasım süresince en iyi şekilde yetişmem için bilgisi ve görgüsü ile eğitimimde büyük emek harcayan, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mustafa K.Hacımustafaoğlu ve Doç. Dr. Solmaz Çelebi'ye,

Verilerin toplanması sırasında yardımcı olan Dörtçelik Çocuk Hastanesi ve Özel Doruk Bursa Hastanesi başhekimleri, Sayın Uzm. Dr. İsmail Özcan ve Uzm. Dr. Atilla Güray'a ve bu hastanelerin Enfeksiyon Kontrol Komitesindeki tüm hemşire hanımlarına,

Tez çalışmamda destek olan Uzm. Dr. Deniz Çakır'a ve Uzm. Dr. Taner Özgür'e,

Ayrıca Anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Betül Sevinir ve diğer tüm anabilim dalı öğretim üyelerimize,

Asistanlığı döneminde tez verilerimin toplanmasında büyük emeği geçen Uzm. Dr. Enes Salı başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve dört yıl boyunca birlikte çalıştığım tüm uzman arkadaşlarıma,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğinde ve Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Klinik ve Poliklinğinde birlikte uyum içinde çalıştığım tüm hemşire ve personellere,

Yandal eğitim süresi boyunca üzüntülü ve sevinçli anlarımda desteğini esirgemeyen ve her daim yanımda olan babama, anneme, eşime ve biricik kızım Elifim'e

Teşekkürü borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Balıkesir’de doğdum. İlkokul öğrenimimi Kayabey İlkokulunda yaptım. Ortaokul ve lise öğrenimimi 1987-1994 yılları arasında Balıkesir Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesinde yaptım. Tıp eğitimimi 1994-2000 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinde aldım. 2002 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında asistanlığa başladım, 2008 yılında mezun oldum. Ağustos 2008-Mayıs 2009 arasında Muş Bulanık Devlet Hastanesinde çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı olarak çalıştım. Haziran 2009’dan bu yana Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalında Yan Dal Asistanı olarak çalışmaktayım.