

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY Dr. SADI KONUK
EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
Aile Hekimliği Bölümü
Bölüm Şefi: Dr. Sami HATİPOĞLU

**AKUT BRONŞİOLİT TANISIYLA KLİNİĞİMİZE YATIRILAN
0- 24 AY ARASI ÇOCUKLARDA RSV ENFEKSİYONLARININ
SIKLIĞI ve KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Seçil ARICA

İstanbul- 2007

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
ÖNSÖZ	4
KISALTMALAR	5
GİRİŞ ve AMAÇ	6
GENEL BİLGİLER	8
- TARİHÇE	9
- PATOGENEZ	10
- KLİNİK ÖZELLİKLER	13
- KOMPLİKASYONLAR	18
- EPİDEMİYOLOJİ	20
- LABORATUAR TANISI	23
- AYIRICI TANI	25
- TEDAVİ	27
- KORUNMA	32
- PROGNOZ	34
GEREÇ ve YÖNTEMLER	36
BULGULAR	38
TARTIŞMA	57
ÖZET	64
SONUÇ	67
EKLER	68
KAYNAKLAR	69

ÖNSÖZ

Asistanlık sürem boyunca bize rahat ve huzurlu bir ortam hazırlayan Başhekim'imiz Dr. Zafer ÇUKUROVA' ya, benden desteğini esirgemeyen, klinik bilgi ve tecrübelerinden büyük ölçüde yararlandığım Aile Hekimi Koordinatörümüz Dr. Sami HATIPOĞLU' na içtenlikle teşekkür ederim.

Üç yıllık eğitim döneminde anlayış ve uyum içinde çalıştığım, büyük emekleri olan, katkıları ile beni yönlendiren, yardım ve desteklerini aldığım Dahiliye Klinik Şefi Dr. A.Baki KUMBASAR, Kadın Doğum Klinik Şefi Dr. Kadir SAVAN, Genel Cerrahi Klinik Şefi Dr.Erşan AYGÜN, Psikiyatri Klinik Şefi Dr. Nihat ALPAY' a hakkı ödenmeyecek emekleri olan ve her aşamasında yakından ilgilendikleri için teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrılmaz parçamız olan, onlardan çok şey öğrendiğim ASİSTAN ve UZMAN arkadaşlarıma, her zaman yardımız olan tüm değerli HEMŞİRE arkadaşlara teşekkür ederim.

Her zaman ve her koşulda yanımda olan, eğitimimin her kademesinde beni yalnız bırakmayan, beni yetiştiren, bugünlere getiren, beni ben yapan, fedakâr, hakkı ödenmez sevgili ANNE ve BABA' ma biricik kardeşime çok teşekkür ederim.

Bana kuvvet ve yaşama sevinci veren çok sevgili eşim Dr. Vefik ARICA' ya ve biricik kızım Ayşe BEGÜM' e içten teşekkürlerimi belirtmek isterim.

KISALTMALAR

RSV	: Respiratory Syncytial Virus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
EIA	: Enzim immunoassay
RIA	: Radio immunoassay
TNSA	: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
ADH	: Antidiüretik hormon
Fe	: Demir
Htc	: Hematokrit
Hb	: Hemoglobulin
CRP	: Cell Reaktif Protein
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
PPD	: Protein Pürifiye Derivasyonu
DNA	: Deoksi Ribonükleik Asit
RNA	: Ribosinükleik Asit
AOM	: Akut Otitis Media

GİRİŞ ve AMAÇ

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü)' nün 1999 verilerine göre dünyada her yıl iki yaş altında 10.5 milyon çocuk önlenemez ve tedavi edilebilir beş hastalık nedeniyle yaşamını kaybetmektedir. Bu ölümlerin %28' inden alt solunum yolu enfeksiyonları sorumludur (12, 13).

Akut solunum yolu enfeksiyonlarının en sık karşılaşılan etkenleri viruslardır. Alt solunum yolu enfeksiyonlarından en çok etkilenenler arasında bebekler ve çocuklar bulunmaktadır. Çocukluk yaş grubunda alt solunum yolu enfeksiyonuna sık olarak neden olan viruslar, respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenza virus tip 1, 2, 3, influenza A ve B ve adenoviruslardır (1, 2, 3, 4, 5).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 2003 yılı verilerine göre, 0- 1 yaş grubunda bebek ölümlerinin %48.4' ünden, 1- 4 yaş arası yaş grubunda ise %42.1' inden Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları (ASYE) sorumludur (14). ASYE gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde 1 yaş altı ölümlerinde 2. sırayı, beş yaş altı çocuk ölümlerinde 1. sırayı almaktadır (13). Bu veriler **gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde 2 yaş altı çocuklarda ASYE' lerinin yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan önemli bir toplum sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.**

Türkiye Nüfus ve Sağlık araştırması (TNSA) 2003 verilerine göre ASYE yaygınlığı Kuzey ve Doğu Anadolu' da %33, aynı bölgede eğitimi olmayan annelerin çocuklarında %35 görülmektedir. ASYE insidansı nın İstanbul ilinde ise durumun daha da ciddi olduğu %36.5 düzeyinde olduğu görülmüş olup tedavi alanlarının veya hastaneye başvuranların %46.3 olduğu belirlenmiştir (21).

Alt solunum yolu enfeksiyonları Amerika' da morbiditenin en sık sebeplerindendir ve her yıl ASYE nedeniyle 459.000, bronşiolit tanısı ile 100.000 kişinin hastaneye yatırıldığı bildirilmektedir (25).

Alt Solunum Yolu enfeksiyonlarından bronşiolit, süt çocukluğu ve çocukluk döneminde tüm dünyada yaygın olarak görülen, küçük havayollarının obstrüksiyonu ile sonuçlanan bir hastalıktır (15). Bazı çevresel faktörlerin de bronşiolit gelişimine zemin hazırladığı bilinmektedir.

RSV bebeklik döneminde görülen bronşiolit ve pnömoninin en sık nedenidir. RSV erişkinde soğuk algınlığı şeklinde hastalık yaparken, enfekte olan bebeklerin ve küçük çocukların yaklaşık %40' unda 2- 5 gün içinde alt solunum yollarına ilerlemektedir. Tüm

bebeklerin %50- 70 kadarı ilk bir yaşta, %95' i 2 yaşına kadar RSV ile enfekte olmaktadır. Bundan sonraki yıllarda da RSV' e karşı serum antikorunun varlığına rağmen RSV ile reenfeksiyonlar geçirilebilmektedir. RSV enfeksiyonları anneden geçen antikorların varlığına rağmen şiddetli seyredabilen nadir enfeksiyonlardan birisidir. RSV ile primer enfeksiyon henüz anneden geçen antikorların serum düzeylerinin yüksek olduğu 2 aydan küçük bebeklerde şiddetli gidiş gösterebilmektedir (16,17).

RSV, her yıl özellikle bebeklerin akciğer ve kalp hastalığı olan çocukların sıklıkla ağır solunum yolu enfeksiyonuna yakalanmasına ve bu nedenle ölüme yol açmaktadır. Etken virusun saptanarak mümkünse uygun spesifik antiviral tedaviye zamanında başlanabilmesi, gereksiz antibiyotik kullanımının engellenebilmesi ve bu virusların neden olabilecekleri hastane enfeksiyonlarının önlenmesi için alt solunum yolu enfeksiyonlarında etken olabilecek virusların hızlı tanısı önem kazanmaktadır (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11). Tanıda kullanılan hücre kültürü ile virus izolasyonu ve virusun serolojik identifikasyonu gibi yöntemlerin pahalı olmaları ve viral enfeksiyonun başlangıcından haftalarca sonra sonuç vermeleri kullanımlarını kısıtlamaktadır. Erken tanı konulması amacıyla elektron mikroskopisi, immunfloresan, enzimimmunoassay (EIA), radioimmunoassay (RIA) latex aglutinasyon gibi testler geliştirilmiştir.

RSV enfeksiyonlarının laboartuvar olarak doğrulanması özellikle halk sağlığı ve ekonomi yönünden önem taşımaktadır. Böylece:

- a) Antimikrobiyal ajanların fazladan kullanımına son verilmesi,
- b) Hastalığı ciddi olan çocuklarda erken antiviral tedaviye başlanması,
- c) Uygun tedavi sayesinde hastaneden erken taburcu edilmelerinin sağlanması,
- d) Nazokomiyal yayılımın önlenmesi,

olanakları elde edilir (18, 19, 20).

Bu çalışma 0- 24 ay arası bebeklerde alt solunum yolu enfeksiyonlarında etken olarak RSV' un rolünün belirlenmesi amacıyla T.C Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk kliniğine yatırılan 0- 24 ay arası kız- erkek 80 bebek üzerinde yürütülmüştür. Bu amaçla çalışma grubundaki olgulardan alınan nazal sekresyon sıvılarında **RSV Respi-Strip (Coris BioConcept kit) antijen ELİSA testi** ile RSV antijenini araştırarak alt solunum yolu enfeksiyonu ile interne edilmiş hasta grubumuzda RSV ajan patojeninin yüzdesini ve klinik özelliklerini belirlemeyi amaçladık. Bu işlemleri takiben bulgularımızın istatistiksel analizi yapılmış ve verilerimizin değerlendirilmesine gidilmiştir.

GENEL BİLGİLER

Alt solunum yolu enfeksiyonları 2 yaşından küçük çocuklarda sık görülen bir hastalıktır. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında büyük ve küçük havayolları tutulumu (trakeobronşit, bronşiolit) ya da alveoler veya interstisyel akciğer parankim tutulumu (pnömoni) vardır.

AKUT BRONŞİOLİT:

Bronşiolit, genellikle viral etkenlerle olan alt solunum yollarının akut, enfeksiyöz ve enflamasyonla karakterize; hızlı soluk alıp verme, solunum kaslarında çekilme, ekspiryumun uzaması, hışıltı (wheezing) ile kendini gösteren ve özellikle iki yaş altında sık görülen bir klinik sendromdur (25).

Genellikle 2 yaştan küçük çocuklarda ve en sık olarakta 2- 7 aylık sütçocuklarında rastlanır. İki yaşın altındaki çocuklarda akut bronşiolitin en sık nedeni respiratuar sinsityal virüs'tür ve vakaların %45- 75'ından sorumludur (15, 22, 23, 24). Süt çocuklarında daha az oranda parainfluenza, influenza ve adenoviruslar, daha büyük çocuklarda ise rinovirus ve adenoviruslar bronşiolit oluşmasından sorumludur (15, 22, 24).

Akut bronşiolitten sorumlu ajanlar ve mevsimsel dağılımları Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1: Akut bronşiolitten sorumlu etyolojik ajanlar ve mevsimsel dağılımları (26).

Ajan	%	Epidemiyoloji
RSV	45- 75	kış- ilkbahar başı yıllık salgınlar
Parainfluenza		
Tip 3	8- 15	yaz sonu- ilkbahar
Tip 1	5- 12	bir yıl aralarla sonbahar salgınları
Tip 2	1- 5	sonbahar
Rhinovirüsler	3- 5	endemik, bütün mevsimlerde
Adenovirüsler	3- 10	endemik, bütün mevsimlerde
İnfluenza virüsler	5- 6	kış- ilkbahar başı epidemik
M. pneumoniae	1- 7	endemik, bütün mevsimlerde
Enterovirüsler	1- 5	yaz- sonbahar

TARİHÇE:

İnsan respiratory syncytial virus (RSV), Paramyxoviridae ailesinde yer alan pneumovirus alt ailesinin bir üyesidir. Pneumovirus'lar, Paramyxoviridae ailesinde ikinci bir alt aileyi oluşturan Sendai, kabakulak ve kızamık viruslarından genetik haritalarındaki bazı farklılıklarla ayrılırlar (27).

RSV, ilk kez 1956 yılında laboratuarda kullanılan bir şempazedden izole edilmiştir. Kısa süre sonra aynı virus, pnömonili bir çocuktan ve Baltimore' da da kruplu ikinci bir çocuktan izole edilmiştir. O tarihlerde yapılan serolojik çalışmalar, Baltimore' daki çoğu çocuğun 4 yaşına gelmeden RSV ile enfekte olduğu gösterilmiştir. Bunu takiben dünyanın pek çok bölgesinde yapılan benzeri çalışmalar, RSV' nin araştırıldığı zaman alt solunum yolu enfeksiyonlarında sıklıkla etken olarak saptandığını göstermiştir (2, 28).

Tüm dünyada iki yaşın altındaki bebeklerde pnömoni ve bronşiolitin en önde gelen nedeninin RSV olduğu saptanmıştır. Ayrıca RSV' nin bağışıklık yetersizliği olanlarda ve yaşlılarda da önemli bir hastalık etkeni olduğu görülmüştür. Sığırlarda saptanan bovine respiratory syncytial virus (BRSV)' un da ekonomik olarak önemli zararlara yol açabildiği bildirilmiştir (2, 28).

RSV, hücre kültüründe ve çoğu deney hayvanında güç ürer. Virion, dış şartlara çok duyarlıdır. Bu nedenle RSV ile ilgili çalışmalarda ilerleme yavaş olmuştur. Ancak son yıllarda RSV' nin moleküler biyolojisi, patogenezi, immünobiyolojisi ve kontrolü ile ilgili önemli gelişmeler görülmüştür (2, 28).

VİRİON:

RSV, Mononegavirales (pneumovirus ailesi) takımında yer alan segmentsiz negatif iplikli bir RNA virusudur. RSV, lipid bir zarfın içindeki nükleokapsitten oluşur. Virionların şekilleri düzensizdir ve çapları 150 ile 300 nm arasındadır. Pneumoviruslar hücre kültüründe üretildiklerinde 60- 100 nm çapında, uzunluğu 10 nm' ye varabilen çok miktarda filamentöz yapılar oluşturur. RSV nükleokapsiti simetrik heliks şeklindedir. Bunlarda hemaglutinin veya nöraminidase bulunmaz ve yumurta embriyonunda çoğalmazlar (2, 22, 59).

Zarf, konak plasma membranından kaynaklanan lipitten oluşan iki tabakadan meydana gelir. Zarf, virus tarafından kodlanan transmembran yüzey glikoproteinleri içerir. Viral glikoproteinler, bağlanmayı ve penetrasyonu sağlarlar. RSV, orta boyda ve membrana bağlı olup hücrelerin sitoplazmalarında gelişip, plazma membranından tomurcuklanma ile olgunlaşır (2).

RSV' nin A ve B olarak iki büyük subgrubu vardır. Her iki grup suşları aynı anda bulunabilir fakat, her birinin oranı yıldan yıla değişir.

RSV (A2 suşu) 15222 nükleotidden oluşan tek iplikli ve negatif polariteli bir RNA virusudur ve RNA' sı on adet ana subgenomik mRNA' ya transkripsiyona uğrar. RSV proteinlerinden aktiviteleri direkt olarak tayin edilenler sadece G ve F proteinleridir.

PATOGENEZ:

RSV için inkübasyon dönemi genellikle 3- 6 gün kadardır. Virusun bulaşması burun ve gözden olur. Ağızdan bulaşma nadiren görülür. Hastalığın başlangıcında virus nazofarinkste replike olur ve ufak bebeklerde nazal sekresyonun milimetresinde 10.000- 1.000.000 TCID 50 olacak titreye ulaşır. Enfekte süt çocukları genellikle 7 gün RSV saçarlar. Bebeklerin virusu yaymaya bazen üç hafta kadar devam ettikleri belirlenmiştir. Hastalığın ağırlığı ile virus atılımı arasında korelasyon vardır (24).

Virus solunum yolu epitelinin tümü boyunca yayılır. Virus sitoplazmalar arası kurulan köprülerle hücreden hücreye geçebilmekte ve bronşiolit ve pnömoniye yol açmaktadır. Bebeklerin ve çocukların enfeksiyonu sırasında, viremi tanımlanmamıştır ancak RSV antijeni bu tür enfekte kişilerin dolaşımlarındaki mononükleer lökositlerinde tayin edilmiştir.

Alt solunum yolu enfeksiyonu belirtileri, burun akıntısını takiben 1- 3 gün içinde başlar. Bu dönemde virus bronş ve bronşiolle yayılır. Otopsi çalışmalarında fatal RSV pnömonisinde antijenin çok bol olduğu, fatal RSV bronşiolit olgularında ise az miktarda bulunduğu saptanmıştır. Bu çalışmalarda antijenin derin tabakalara penetre olmadığı ve respiratuvar epitelyumun yüzeysel tabakalarına sınırlı kaldığı gösterilmiştir. Bağışıklık yetersizliği olan bebek ve erişkinlerde fatal RSV enfeksiyonları tanımlanmıştır. Bu olgularda virusun solunum yolunun dışına da yayıldığı ve böbrek, karaciğer ve miyocard gibi diğer organların tutulduğu gözlenmiştir.

Bronşiolitli süt çocuklarında, özellikle havayolu çapının küçük olması ve kollateral ventilasyonun iyi gelişmemiş olması nedeniyle mukusa bağlı havayolu obstrüksiyonu meydana gelebilir. Etkilenen bir süt çocuğunda birçok mekanizmayla ventilasyon bozulmuş olabilir.

Bunlar;

- a) Hava akımı hem inspirium hemde ekspiriumda kısmen tıkalı olabilir, böylece minimal bir hava tutulumu veya volüm kaybıyla ventilasyonda bozulmaya yol açar.
- b) Bronşial obstrüksiyon normal inspiriuma izin verir fakat yetersiz ekspirium hava tutulması ve aşırı havalanma ile sonuçlanır,

- c) Periferik havayolu tam olarak tıkanığında, bu distaldeki solunum ünitesinde kollapsa yol açar,
- d) Bir top- valv mekanizması oluşur ve havanın sadece girişine müsaade eder, böylece distal havayolunda yalnız obstrüksiyonla oluşandan daha hızlı bir şekilde kollapsa neden olur.

Bu mekanizmaların herhangi biri veya tümü birlikte etkili olabilir ve bunun klinik sonucu olarak hava tutulması, lobuler kollaps veya her ikisi meydana gelebilir (24).

Bronşiolitteki patolojik değişiklikler gaz değişim bozukluğu ile sonuçlanır. RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan süt çocuklarının tümünde hipoksemi vardır (15, 28) Hipokseminin nedeni, alveoler ventilasyon ve kapiller perfüzyonun uyumsuzluğu sonucu farklı derecede havayolu obstrüksiyonu ve atelektazi gelişmesidir.

Bazı çalışmalarda klinik iyileşme olduğu halde üst solunum yolundan virus atılımının devam ettiği saptanmıştır. Bazı araştırmacılara göre ise sekretuvar antikor oluştuğu zaman ki bu genellikle klinik iyileşmeye denk düşmektedir, virus atılımı sonlanır. Sağlam hücresel bağışıklık RSV enfeksiyonunun sonlandırılmasında ana rolü oynamaktadır.

Bebeklerde ciddi RSV enfeksiyonuna bağlı patoloji, diğer solunum yolu viruslarından kaynaklanan bronşiolit ve pnömoniye benzer. Bu tür enfeksiyon sırasında nekroz, sıklıkla bronşiyolar epitelyumun proliferasyonu ve silyalı epitelyum hücrelerin harabiyeti vardır. Lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan peribronşiyolar infiltrat ve mukozal epitel hücrelerin 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 (2, 28).

RSV ile oluşan pnömoni e bronşiolitin patogenezinde immünolojik bir komponentin olma olasılığı üzerinde durulmaktadır ancak patolojinin önemli bir kısmı da olası direkt bir sitopatolojiye bağlıdır. Viral enfeksiyonlar, hava yolunda inflamatuvar hücreleri artırarak, havayolu cevaplılığını artırır. Yapılan çalışmalarda, havayolu epitel hücreleri, inflamatuvar sitokinler ce solunum yolunun sık viral patojenleriyle kültüre edilmiş ve **ICAM-1** seviyelerinde artış oluşmuştur (79).

Bazıları da şu delilleri sunarak maternal serum RSV antikorlarının patolojik sonuçlara yol açmaktan çok koruyucu olabileceğini ileri sürmektedir: kordon kanındaki RSV antikor titresindeki düşüklük ile ciddi RSV hastalığı arasında ilişki vardır, deney hayvanlarına ve yüksek riskli bebeklere parenteral RSV nötralizan antikor verilmesi RSV enfeksiyonunu ağırlaştıracağına bu enfeksiyonu önlemektedir (2).

Welliver ve arkadaşları, RSV ile enfekte wheezing' li hastaların nazofaringeal sekresyonlarında, RSV ile nefekte wheezing' i olmayanlara göre histamin seviyelerini çok daha yüksek konsantrasyonda olduğunu tespit etmişlerdir (81).

Garofalo ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada, RSV ile enfekte hastalardan elde edilen nazofarengal sekresyonlarda, RSV bronşioliti olanlarda, wheezing' i olmayan RSV pnömonili hastalar ve RSV' ye bağlı üst solunum yolu olan hastalardan belirgin olarak daha yüksek **eozinofilik katyonik protein (ECP)** konsantrasyonlarını buldular (82). Ingram ve arkadaşlarının yaptıkları kontrollü bir çalışmada, 2 yaşından küçük wheezing' li çocukların nazal yıkantı sıvılarında, kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek ECP seviyeleri tesbit etmişlerdir (83).

BAĞIŞIKLIK:

Herkes RSV enfeksiyonuna duyarlıdır. İlk enfeksiyon ilk üç yaşta geçirilir. Erişkinlerin hepsinde antikor vardır. Bu nedenle yenidoğan ve ufak bebeklerde anneden geçen antikorlar bulunur. Oysa bu dönemler RSV ile ciddi enfeksiyonun görüldüğü yaşlardır. Bu virus ile tekrarlayan enfeksiyonlar görülür ancak üç yaşından sonra RSV ile enfeksiyon genellikle hafif seyirli olup üst solunum yolu enfeksiyonu ya da bronşit şeklindedir. İlk üç yaşta RSV ile tekrarlayan enfeksiyonlar da ilk enfeksiyonlar gibi ağır seyirlidir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarına bağışıklık zamanla oluşur. Mekanizması henüz kesin anlaşılmamıştır.

En ağır enfeksiyonlar spesifik antikorların en yüksek düzeyde olduğu dönemde olduğu için immün mekanizmaların hastalığın patogenezeine katkısı olacağı ileri sürülmüştür. Maternal IgG cinsi antikorlar ile viral antijen arasındaki immün kompleks reaksiyonunun bebeklerin akciğerlerinde yer aldığı ileri sürülmüştür. Akut enfeksiyon sırasında kompleman düzeyinde bir düşüş gözlenmemektedir. Bu immün- kompleks hastalıkları sırasında gözlenen bir durumdur. Antikoron, başka mekanizmalarla, örneğin bebeğin integral proteinlere kendi bağışık yanıtını baskılayarak ya da viral replikasyonu arttırarak hastalığa katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir. F ve G proteinlere karşı antiserumla invitro şartlarda makrofajların enfeksiyonunun arttığı gösterilmiştir.

RSV ile enfeksiyonda bebeklerin alt solunum yollarında yer alan hücresel bağışık yanıt reaksiyonunun sorumlu olabileceği de ileri sürülmüştür.

İleri sürülen üçüncü immünolojik reaksiyon IgE ile ilişkili olmandır. Bu teoride virusa karşı oluşan önceki duyarlılaşmanın oluşturduğu özgül IgE' nin yol açtığı alerjik yanıtı bağlı bronşiolit gelişmektedir.

Diğer bazı araştırmacılar ise hayatın ilk aylarında gözlenen ciddi alt solunum yolu enfeksiyonunu anormal bir bağışıklık yanıtına bağlamanın gereksiz olduğu görüşünde birleşmişlerdir. Anatomik yapının ve bağışıklık sisteminin henüz immatür oluşunun, erken bebeklik dönemindeki ağır seyirli RSV enfeksiyonunu açıklamaya yeterli olduğunu savunmuşlardır. Bebeğin solunum yolları dardır. Ufak periferik havayollarından kaynaklanan total pulmoner akım direncinin oranı, büyük çocuklara kıyasla bu bebeklerde daha büyüktür.

RSV ile enfeksiyonuna karşı gelişen normal bağışık yanıt belirlenmiştir. Bebekte primer enfeksiyonu takiben serumda geçici IgM cinsi antikorlar oluşur. Enfeksiyonu takiben iki hafta kadar sonra IgG cinsi antikorlar serumda saptanır. IgG cinsi antikorların miktarı bir iki ay kadar sonra azalır. Ufak bebeklerde IgA yanıtı tayin edilemeyebilir. Tekrarlayan enfeksiyonda her üç sınıf immünoglobulinde saptanan anamnestic yanıt gözlenir.

Spesifik sekretuar antikorlar enfekte bebeklerin sekresyonlarında saptanmıştır. Enfeksiyonun seyri sırasında epitelyumyal hücrelere bağlı ve nazal sekresyonda serbest IgA, IgG ve IgM cinsi antikorlar bulunmuştur.

RSV enfeksiyonlu bebeklerdeki sistemik ve lokal hücresel bağışıklık ile ilgili bilinenler azdır. Hücresel bağışıklığın RSV ile hastalıktan korunmadaki rolü, yetersiz hücresel yanıtı olan gerek çocukların ve erişkinlerin uzamış, ağır ve bazen fatal seyirli RSV enfeksiyonuna yakalanma eğilimlerinin fazla oluşu ile desteklenir. Hayatın ilk ayında spesifik lenfosit transformasyonu sıklıkla saptanır. Ancak bu bulgunu, hastalığın ciddiyeti, iyileşme ve korunma ile korelasyonu gösterilmemiştir. RSV enfeksiyonunda gerek çocuklarda gerekse erişkinlerde nazofarinks sekresyonunda interferon ya çok az miktarda tayin edilir ya da hiç saptanmaz (2, 28, 29).

Daha önce geçirilmiş olan RSV enfeksiyonu, çocuğu, ilerde karşılaşacağı yeni bir RSV enfeksiyonundan her zaman koruyamaz. Yani geçirilmiş bir RSV enfeksiyonu %100 bağışıklık bırakmaz. RSV' ye karşı antikor gelişmeyen çocuklar aktif ve pasif immunizasyona adaydır.

KLİNİK ÖZELLİKLER:

RSV' nin yaptığı klinik formlar 5 tiptir.

- 1- Hafif üst solunum yolları enfeksiyonu
- 2- Krup
- 3- Bronşit
- 4- Bronşiolit
- 5- Pnömoni

Bebeklerde ve küçük çocuklarda enfeksiyon:

RSV, çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının o kadar önemli bir nedenidir ki ufak çocuklarda pnömoni bronşiolitin yaygın olarak bulunduğu dönemlerde toplumda RSV salgınından şüphelenmek doğru olur. Çeşitli çalışmalarda RSV pnömonilerinin ve bronşiolitlerin %5- 40' ında, bronşiolitlerinde %50- 90' ında saptanmıştır. Krupta etken olarak daha az oranda saptanmaktadır. Bu oran %10 olarak bildirilmiştir (2, 28, 30).

RSV ile enfeksiyonun ciddiyeti, sadece yaş değil cinsiyet ve sosyoekonomik şartlar ile de ilişkilidir. İki cinsiyetin enfeksiyona yakalanması eşit olduğu halde; erkekler ile kalabalık ve hava kirliliğine neden olan sanayi bölgelerdeki çocuklarda, RSV enfeksiyonları daha ağır seyretmektedir. Erkek çocuklarda solunum yolları çapının akciğer hacmine oranının kızlara göre daha küçük olması hastalığın erkek çocuklarda daha çok görülme nedenini açıklayabilmektedir (15, 22, 24) Bebeklik çağında RSV enfeksiyonu geçiren çocuklardan sosyoekonomik düzeyi yüksek olan gruptakilerin 1/1000' nin hastaneye yatması gerekli olurken, düşük ekonomik düzeyli grupta 20/1000' nin hastaneye yatırılması gerekmektedir.

Primer enfeksiyon hemen hemen her zaman semptomlu seyirlidir. Ancak nezle gibi çok hafif seyirli olabileceği gibi hayatı tehdit eden alt solunum yolu enfeksiyonu şeklinde de olabilir. Sağlıklı bir bebek hayatının ilk 6 haftası ile 9 ayı arasındaki sürede RSV ile karşılaştığı zaman sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu oluşur. Bu tür enfeksiyonların %25- 40' ında alt solunum yolu enfeksiyonu oluşur. Önceleri yenidoğan döneminde RSV enfeksiyonunu nispeten sık görüldüğü biliniyor. Bu dönemde RSV enfeksiyonunun atipik seyirli olması kolaylıkla atlanabilmesine yol açmaktadır. Otitis media özellikle hayatın ilk yılında RSV enfeksiyonuna eşlik etmektedir (2, 28, 30).

Etkilenen süt çocuklarında genellikle rinore, öksürük, hafif ateş, uykuda sıkıntı, beslenme güçlüğü ve nefes alma zorluğu öyküsü vardır. Bu semptomlar genellikle 1- 7 günlük bu sürede gittikçe artar, fakat bazı süt çocuklarında hızlı ilerleme gösterebilir. Oskültasyondaki wheezing' e ilave olarak taşipne, taşikardi, nazal dolgunluk, raller ve ronküsler, solunum ekspirium fazında uzama, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve çekilmeler görülebilir. Obstrüktif olaya bağlı hipoksi veya hiperkarbili süt çocuklarında irritabilite veya letarji gelişebilir. Bronşiolitli çocukta hipokseminin en iyi göstergesi solunum hızıdır. Diğer bulgular kusma, ishal, konjunktivit, farenjit ve otitis media' yı içerir (15, 24, 25).

Başlangıç fizik muayenesinde öksürük, ateş ve taşipne görülür. Öksürük, şiddetli ve paroksizmal olmaktan çok kısadır. Solunum sıkıntılıdır ve hırıltı, burun kanadı ve göğüste çekilmeler veya kulakla duyulabilen wheezing vardır. Solunumun ekspirium fazında uzama ve nadir olarak siyanoz görülebilir. Göğüs oskültasyonunda, yüksek perdeli ekspiratuvar wheezing,

zayıf ekspirium sonu wheezing veya yer değiştiren ince inspiratuar çıtırtılar (raller, krepitasyonlar) duyulabilir. Taşıkardi genellikle vardır. Karaciğer ve dalak, aşırı havalanmış gęős tarafından aşağıya doğru itilmeleri nedeniyle kolaylıkla palpe edilebilir (15, 22, 24).

Bronşiolitin ciddi olduğunu gösteren özellikler, dakikada 60- 70 solunum sayısı, raller, siyanoz ve genel olarak “hasta” veya “toksik” görünümlüdür. Transkutanöz hemoglobin oksijen satürasyonunda azalma (pulse oksimetre ile llen SaO₂ < %90- 95), birçok çalışmada hastalığın şiddetinin en iyi tek göstergesi olarak bulunmuştur. Bu bulguları olan çocuklar hastaneye yatırılmalıdır. Spesifik antiviral tedavi kullanımı öncesinde bronşiolit nedeniyle hastanede yatış süresi 3- 7 gündü ve klinik iyileşme 3- 4 günde görülüyordu. Klinik iyileşmeye rağmen hipoksemi 3- 7 haftaya kadar devam ediyordu. Bronşiolitin doğal seyri genellikle hep aynıdır. Solunum sıkıntısı en fazla 1- 2 gün devam eder, sonrasında belirgin klinik iyileşme görülür. İyileşme döneminde bazen 7- 10 gün, wheezing ve solunumun ekspirium fazında uzama görülebilir. Bronşiolitli ocukların % 20’sinde hastalığın doğal seyri uzayabilir (24,63).

Bronşiolit ve RSV enfeksiyonunda, antiviral tedavi olmadan önce, hastaneye yatırılanların yaklaşık %7- 15’ inde entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekiyordu. Ventilasyon desteği için endikasyonlar; klinik bozulma (taşıkardi > 200/dak, ileri derecede solunum yetmezliği, şuur bulanıklığı veya letarji, bozulmuş periferik perfüzyon), hipoksi veya klinik siyanoz veya hiperkapniydi. Mekanik ventilasyon süresi ortalama 4- 5 gün, en uzun ventilasyon süresi 16- 18 gündü. Bir çalışmada, bronşiolitte ventilasyon gerektiren süt çocukları, belirgin olarak daha düşük tartılı, daha kk yaşta ve ventilasyon gerektirmeyenlerden daha fazla prematüre idiler (%16’ ya karşı %40) (24).

DSÖ’ nün önerdiği yaşa göre normal solunum sayıları ve taşıpne ltleri Tablo 2’ de gösterilmiştir (42).

Tablo 2: DSÖ’ nün önerdiği yaşa göre normal solunum sayıları ve taşıpne ltleri (42).

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

Önceden sağlıklı olan RSV enfeksiyonlu süt çocuklarında, hastanede kalma süresinin uzunluğu, başlangıç oksijen saturasyonu ile orantılıdır. Bir çalışmada, entübasyon gerektirmeyen 56 hastada, solunum hızı, yatışta ateşin olup olmaması, hipoksemi, tam kan sayımı değişiklikleri ve göğüs filmi bulgularının hastanede kalış süresinin göstergeleri olmadığı görüldü. Daha sonra araştırmacılar, RSV enfeksiyonlu çocuklarda hastanede kalış süresinin uzunluğunun en iyi göstergesi olarak, yalnızca altta yatan kardiyopulmoner hastalığın veya anomalinin varlığı ve entübasyon ve mekanik ventilasyon kullanılması olduğu sonucuna vardılar (24, 59).

Hastaneye başvuru anında hastalığın ciddiyetini belirlemek zordur. McMillian ve arkadaşları RSV' ye bağlı gelişmiş bronşiolit vakalarını incelediklerinde ne solunum hızının, ne de ateş varlığının hastanede kalım süresi ve mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından belirleyici olmadığını işaret etmişlerdir (59). Mulholland ve arkadaşları siyanoz ve ral varlığının hastalığın ciddiyetini göstermede daha yararlı olduğunu vurgulamışlardır (56). Aynı zamanda yaşın, oksijen ihtiyacı ile ters orantılı olduğunu, ancak solunum sayısı, kalp hızı ve karaciğer büyüklüğünün prognozda önem taşımadığını göstermişlerdir (56). Shaw ve arkadaşları gestasyonel yaşın küçük olması ile hastalığın ciddiyetinin arttığını bulmuşlardır (10).

Büyük çocuklarda ve erişkinlerde enfeksiyon:

Tekrarlayan RSV enfeksiyonu tüm hayat boyunca devam eder. Daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde tekrarlayan bu enfeksiyonlar, genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu ve bazen de trakeobronşit şeklindedir. Genellikle erişkinlerin %15 gibi ufak bir bölümünde enfeksiyon asemptomatiktir (2, 28).

RSV, kemik iliği transplantasyonu yapılan erişkin hastalarda ve lösemililerde ağır seyirli enfeksiyonlara yol açar. Yaşlılarda da RSV ile enfeksiyon ağır seyirli olabilir. RSV salgınları, yaşlılar evinde sıklıkla görülebilmektedir. Gerek hastanelerde kazanılmış solunum yolu enfeksiyonlarında gerekse acil servislere toplumdaki kazanılmış solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile başvuranlarda, RSV giderek artan oranda saptanmaktadır (2, 28, 31, 32, 33, 34).

Sonuç olarak diyebiliriz ki RSV; bebekler ve küçük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli nedenidir. Bununla beraber erişkin insanlarda özellikle RSV epidemilerinin sık görüldüğü kasım- nisan ayları arasında ortaya çıkan alt solunum yolu enfeksiyonlarında ayırıcı tanıda RSV olasılığı da dikkate alınmalıdır (35).

RİSK FAKTÖRLERİ:

- 1) Viral etkenler:** Bronşiolit viral etkenler ile oluşan ilt solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkar. Bronşiolitli olgularda en sık RSV izole ederken, sırası ile parainfluenza virus tip 1 ve 3, adenovirus tip 1, 2 ve 5 ve rinoviruslar da etken olarak görülebilmektedir. Enterovirus ve mikoplazma da nadiren izole edilen etkenler arasında yer almaktadır.
- 2) Cinsiyet:** Bronşiolit erkeklerde sık görülür (erkek/ kız= 1,3/ 1) ve kızlara göre daha ağır klinik seyir gösterir (84). Bunun nedeni, erkek bebeklerin hava yollarının kız bebeklerinkine göre daha dar olmasıdır (86). Bu durum, RSV enfeksiyonu sırasında oluşan epitelyum hücre dökümü ve bronş enflamasyonu sonucu ortaya çıkan hava yolu obstrüksiyonuna erkekleri daha duyarlı kılar (87). Cinsiyetler arasındaki fark adölesan ve erişkin yaşa gelindiğinde kaybolur.
- 3) Anne sütü:** Anne sütün koruyuculuğu ile ilgili çeşitli yayınlar mevcuttur. Anne sütü bebeğin immün sisteminin maturasyonunu artırarak immün düzenleyici rol oynayabilir (85). Ayrıca plasenta yoluyla ve anne sütü ile RSV enfeksiyonuna karşı koruyan IgA antikorları bebeğe geçmektedir (88, 84). Yine anne sütü aracılığı ile RSV antijeninin uyarımı sonucunda proliferen olan T hücreleri de bebeğe geçmektedir (89). Dolayısı ile kord serumunda düşük RSV antikor titresinde hastalık oluşumu kolaylaşır (84).
- 4) Sigaraya maruz kalma:** Hamilelikte ve daha sonra yaşamın ilk dönemlerinde annenin sigara içiminin bebeğin alt solunum yolu enfeksiyonunun ilk atağı için en önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (90, 38). Hayvan çalışmaları gebelik sırasında içilen sigaranın elastin depolanmasını belirgin derecede azalttığı ve fötüs akciğerinde elastik basıncı düşürdüğünü göstermiştir. Gebelik sırasında annenin sigara içimi, solunum yolları gelişimini etkilemekte, solunum yollarının dar olmasına neden olmaktadır (20).
- 5) Düşük sosyoekonomik düzey:** RSV enfeksiyonu gelir düzeyi düşük olan ailelerin bebeklerinde daha erken yaşta görülmektedir. Bunun bir nedeni kötü yaşam koşullarında enfeksiyon riskinin fazla olmasının bir nedeni de yetersiz bağışıklamadır (84, 10).
- 6) Kalabalık ortam ve evde büyük kardeş olması:** Süt çocukları kalabalık ortamda ve evde büyük kardeş varsa daha sık ve daha çok viral yüke maruz kalmaları nedeniyle daha fazla risk altındadırlar (84).

- 7) Doğum zamanı:** Kuzey yarıkürede RSV epidemilerinin nisan ve eylül ayları arasında görüldüğü bilindiğinden; bu aylar arasında doğanlar, diğer zamanlarda doğanlara göre bronşiolit gelişimi açısından daha fazla risk altındadırlar (84).
- 8) Kardiyopulmoner hastalıklar:** Enfeksiyonlara hazırlayıcı olması açısından önemlidir (79).
- 9) Prematürite ve düşük doğum ağırlığı:** Düşük doğum ağırlığının erken dönemde ortaya çıkan epizodik alt solunum yolları enfeksiyonlarına bağlı gelişen hışıltı için risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (85, 78). Prematür doğum daha ciddi ve komplike hastalık açısından bir risk faktörüdür (75).
- 10) İmmün yetmezlik:** Normal çocuklara kıyasla hücresele immün yetmezlikli çocuklarda RSV yayılımı uzar. Ciddi kombine immün yetmezlikli çocuklarda RSV enfeksiyonuna bağlı ölümcül sonuçlar bildirilmiştir (71).
- 11) Yaşın küçük olması:** Bir yaş altında ciddi pnömoni ve bronşiolit gelişimi göstermektedir. Tam mekanizması açık olmasa da çeşitli muhtemel mekanizmalar bildirilmiştir (75).
- 12) Isınma şekli:** Amerika’ da odun yakarak ısınılan evlerde yaşayan çocuklarda klinik bronşiolit ve pnömoni oluşma riski daha yüksek bulunmuştur (65).
- 13) Genetik:** Atopi ve diğer genetik faktörler de virusun uyardığı hışıltı gelişiminde hazırlayıcı bir rol oynayabilir. Havayolu aşırı duyarlılığının kalıtsal olup olmadığı ve bronşiolitten önce mi, yoksa sonucunda mı geliştiği tam netlik kazanmamıştır (20).

KOMPLİKASYONLAR:

Küçük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonunun ciddi ve uzun seyirli olmasına karşın sekonder bakteriyel enfeksiyon nadir olarak karşılaşılan bir komplikasyondur.

RSV’ ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan bebekler ve çocuklar arasında mortalite düşüktür. Bu oran genellikle %1’ in altındadır. Oysa solunum ve kardiyak problemi olan ya da bağışıklık yetersizliği bulunanlarda ölüm oranı %37 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (36, 37).

RSV ile enfeksiyon bir başka belirtisi bebeklerde solunum durmasıdır. Bunun nedeni bilinmemektedir. 1960’ lı yıllardan beri yapılan çalışmalarda RSV’ ye bağlı apnenin %16- 20 oranında görüldüğünü gösterilmiştir. Apne özellikle prematüre ve ufak bebeklerde görülmektedir (28). Bir çalışmada hafif orta dereceli bronşiolitli süt çocuklarında uyku

apnesinin, sakin uyku döneminde kısa solunum durması şeklinde (15 saniye <) belirgin arttığını gösterdiler (24).

Bazı çocuk gruplarında RSV enfeksiyonu ağır seyrederek komplikasyonlara yol açar. Bu çocuklarda uygun tedavi yapılmazsa ölüm yüksek oranda görülür. Konjenital kalp hastalığı olup, hayatının ilk aylarında hospitalize çocuklarda mortalite oranı çok yüksektir. Konjenital kalp hastalığına pulmoner hipertansiyon eşlik ettiğinde bu risk çok yüksektir ve bu bebeklerde RSV enfeksiyonu %70 ölümle sonuçlanmaktadır (36, 37).

Altta yatan pulmoner hastalığı olan bebekler de ağır seyirli RSV enfeksiyonuna adaydırlar. Özellikle bronkopulmoner displazili çocuklar bu grup içindedir ve bu risk hayatlarının ikinci yılında da söz konusudur. Ağır RSV enfeksiyonuna aday diğer grup çocuklar immüno-supresyon altındaki ve konjenital bağışıklık yetersizliği olan çocuklardır. Bu grup çocuklarda RSV ile ağır alt solunum yolu enfeksiyonu her yaşta gelişebilir. Bu çocuklarda RSV enfeksiyonunu takiben virusun uzun çevreye saçılımı da söz konusu olur. Nefrotik sendromlu ve kistik fibrozlu çocuklarda da RSV enfeksiyonunun ekzaserbasyonlarla ve komplikasyonlarla seyrettiği gözlenmiştir.

Bebekliğin erken döneminde geçirilen RSV ile alt solunum yolu enfeksiyonunun beklide en sık karşılaşılan komplikasyonu pulmoner fonksiyonlardaki uzun süren değişikliklerdir ve bu hayatın ileri evrelerinde kronik akciğer hastalığına predispozisyon yaratır (2, 28, 38, 39).

BULAŞMA:

Bulaşma çoğunlukla infekte damlacıklar ile olmaktadır. Respiratory syncytial virus, yüzeylerde 6 saat kadar infektivitesini korur. İnfekte eller ve cisimler göz ve burun mukozasına değince bulaşma olur. İnfekte kişi ile yakın direkt temas olmadan hava yolu ile bulaşma nadirdir. Okul ve yuvalar, RSV' nin bulaşması için ideal yerlerdir. Kağıt ve kumaş gibi gözenekli yüzeylerde genellikle kısa süreli ve bir saatten az yaşar. Çevrede RSV' nin yaşama süresi nemlilik kadar, kuruluktan da etkilenir (2, 28, 33).

RSV' nin ısı ve pH değişikliklerine dayanıklılığı relatif olarak iyi değildir. 55 C de 5 dakikada RSV' nin yalnız %10' u kalır. RSV' nin donma ve erimeye karşı da dayanıklılığı iyi değildir. RSV' nin asit ortama dayanıklılığı da zayıftır ve optimal pH' 7.5' dur. Virus eter, kloroform ve deterjanla inaktive edilebilir. Alkol veya kuru buzda ani dondurma ve gliserin veya sukroz ilavesiyle RSV depolanması artabilir.

EPİDEMİYOLOJİ:

RSV, bebeklik döneminde alt solunum yolu enfeksiyonuna en sık yol açan virustur. RSV enfeksiyonu salgınları, tüm dünyada ve yılın belirli aylarında görülür. Heryıl belirli dönemde salgın oluşturmakla karakterize tek virustur. RSV enfeksiyonunda bazı yıllar salgınların olması ve yaşamın ilk aylarında enfeksiyonun yüksek insidansı yalnız insan viruslarına özgüdür. İngiltere ve ABD’ de salgın, Ocak ve Mart ayları arasında yer alır. Bu dönemlerde hastanelere alt solunum yolu enfeksiyonu ile başvuranların sayısına artış olur. Ilıman iklimli bölgelerde olgu sayısının maksimuma ulaştığı dönem, genellikle Aralık ve Nisan ayları arasındadır. Tropikal iklimli bölgelerde Haziran ve Aralık ayları arasındaki yağışlı dönemde RSV epidemisi olur. Bu virus ile enfeksiyonlar Hawaii’ de yaz aylarında da bildirilmiştir. Ülkemizde epidemiler kışın ve ilkbaharın erken döneminde en fazladır (15, 22, 40, 41).

Suş farkının salgının epidemiyolojisine, ciddiyetine ve kliniğine etkisi araştırma safhasındadır. İki gruptan virus aynı anda etken olmaktadır. İki altgrubun oranı yıldan yıla, bölgeden bölgeye farklılık göstermekle birlikte çoğu kez A altgrubu ön plandadır (2, 28).

Heryıl RSV epidemisinin büyüklüğü değişkenlik gösterir. Bazı bölgelerde iki yılda bir daha ciddi olabilir. Washington DC’ de yapılan 11 yıllık takipte RSV’ ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu ile hastaneye başvuran çocukların sayısında 2.7 katın üzerinde bir artış olmamıştır. Ayrıca bu virus, epidemi sırasında genellikle tek etkindir. Diğer epidemiye yol açan etkenler, örneğin influenza ve parainfluenza virusları ya önce ya da sonraki dönemlerde salgın yaparlar ve nadiren epidemiler çakışır (28, 42, 2, 33, 43).

Salgınlar sırasında olguların çoğu 1- 2 ay içinde görülür. Tüm yaş grupları RSV’ ye duyarlı olduğu halde RSV enfeksiyonu nedeni ile hastaneye yatışlar, genellikle 2- 6 aylık bebeklerde görülür. Erkeklerde hastalık daha ağır seyirlidir. Sosyoekonomik düzeyi düşük aile çocukları ve anne babası sigara içenlerde de enfeksiyon ağır geçme eğilimindedir (2, 28). RSV enfeksiyonu en sık 1 yaşın altındaki süt çocuklarını etkilemektedir ve yaşın artmasıyla insidansda bir azalma görülür. Tersine, okul yaşındaki çocuklarda wheezing’ in en sık nedeni Rhinovirus ve Mycoplasma pneumonia’ dır

Hayatın ilk yılı sonunda bebeklerin %50’ si primer RSV enfeksiyonu geçirir. İkinci yaşın sonunda hemen hepsi RSV ile enfekte olmuştur. RSV’ ye özgü lokal ve sistemik nötralizan antikora rağmen, bu virus ile reenfeksiyon sık görülür (2, 28).

RSV, aynı zamanda önemli bir hastane enfeksiyonu etkenidir. RSV, özellikle pediatride önemli hastane patojenleri arasındadır. Hastanelerde de her yıl epidemi oluşur. Bunun nedeni

çok sayıda bebeğin enfekte olması ve virüsü bol miktarda ve uzun süre çevreye saçmalarındır. Bağışıklık kısa süreli olduğu ve tekrarlayan enfeksiyonlar çok sık olduğu için, RSV enfeksiyonlu bir hasta ya da personel bir servise girdiği zaman hastaların tümü, bu virüs enfeksiyonuna duyarlıdır. Altta yatan kardiyak, pulmoner hastalığı ve bağışık yetersizliği olan çocuklarda, morbidite ve mortalite yüksek olacaktır. Pediatri servislerindeki personelin RSV ile enfeksiyonu sıktır. Nazokomiyal RSV enfeksiyonunun yayılmasında bu kişilerin rolü büyüktür. RSV epidemileri döneminde 1 haftadan fazla hastanede yatanlarda enfeksiyon oluşma riski %45 iken, dört haftadan daha uzun süre hastanede yatanlarda risk yatma süresinin uzamasıyla %100' e yaklaşır (24). RSV enfeksiyonu, erişkinlerde dikkati çekmeyecek hafiflikte bir üst solunum yolu enfeksiyonu gibi seyredip pediatri servisleri için büyük risk taşır. RSV' un bulaşması için enfeksiyöz sekresyonlarla yakın temas gereklidir. Bulaşma, büyük damlacıklarla ya da kontamine yüzeylerden olur. Daha uzun mesafeler kateden ufak damlacıkların bulaşmada rolleri azdır. Hastane personeli bebeğe bakarken sekresyon ya da kontamine objelere dokunma yolu ile enfeksiyonu yayarlar (2, 28, 33, 42, 43).

Şehirlerde rutin aşılamanın iyi olmaması, erken yaşta RSV hastalığı oluşmasına ve daha ciddi seyretmesine katkıda bulunabilir. Oral polio aşısı, atenüe viral aşı kullanımı endojen interferonların üretimini uyarabilir ve böylece diğer viral enfeksiyonların önlenmesine ya da modifiye olmasına yol açabilir. Kuzey Karolina, Chapel Hill'de yapılan çalışmada, kırsal kesimde oturan ailelerin çocuklarına 1 aylık aralarla 3 doz oral polio aşısını yaptırdıklarını ve %50' sinin ortalama 3 ay anne sütü aldıklarını ve grupta ciddi alt solunum yolu hastalığının nadir olduğunu bildirdiler. Bu çocukların %1' inden daha azının hastaneye yatırıldığı ve 5 ayın altında nadiren RSV' ye bağlı alt solunum yolu hastalığı geçirdiği bildirilmiştir. Araştırmacılar, şehirlerde yaşayan ailelerin çocuklarında RSV bronşioliti veya pnömonisi nedeniyle hastaneye yatırılanların anne sütü almadıklarını ve yetersiz aşılandıklarını tespit ettiler (24).

Kalabalık ortamda yaşayan ve evde büyük kardeşi olan sütçocukları, daha sık ve daha fazla viral yüke maruz kalmaları nedeniyle risk altındadırlar (15, 24, 25). İki yaşın altındaki sağlıklı çocuklarda altı dan fazla çocuk bulunan bir yuvaya devam etmek, alt solunum yolu hastalığı için risk olabilir. Altı ve daha az çocuk bulunan küçük yuvalarda hastalık insidansında artma tesbit edilmemiştir (24).

Pasif sigara içimine maruz kalmanın, özellikle anne sigara içiyorsa süt çocuğunda bir risk faktörü olabileceği görülmektedir (15, 22, 24, 60). Çin' de yapılan çalışmalarda pasif sigara içiminin ve formüle mamalarla beslenmenin ilk 18 ayda hastaneye yatırılmayı gerektirecek solunum yolu hastalığına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Amerika İndiana' da,

odun yakarak ısınan evlerde yaşayan çocuklarda klinik bronşiolit ve pnömoni oluşma riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (24).

Birçok anatomik ve fizyolojik faktör süt çocuğunda viral enfeksiyonlar esnasında havayolu obstrüksiyonu gelişmesine katkıda bulunabilir. Bunlar;

- a) Relatif olarak artmış periferik havayolu direnci,
- b) Erken havayolu kapanması ile azalmış elastik esneme basıncı,
- c) Ventilasyonun kollateral kanallarının yetersizliği,
- d) Mekanik olarak dezavantajlı bir diafragma ile göğüs kafesinin stabil olmayışı gibi faktörlerdir (24).

Atopi ve diğer genetik faktörler de, virüsün uyardığı wheezing' in gelişmesinde hazırlayıcı rol oynayabilir. Havayolu aşırı duyarlılığının herediter olup olmadığı ve bronşiolitten önce mi veya sonucunda mı oluştuğu tam netlik kazanmamıştır (25, 61, 62).

Plasentadan geçen antikörlerin özellikle yüksek konsantrasyonda bazı koruyucu etkileri vardır ve yaşamın ilk 4- 6 haftasında ciddi enfeksiyonların az görülmesinin önemli bir nedenidir. Bununla birlikte serum antikörleri tam koruyucu değildir (22).

TANISAL YAKLAŞIM:

Bronşiolit klinik bir tanıdır. Destekleyici ve doğrulayıcı laboratuvar testleri ve göğüs filmleri, tedaviyi seçmede olduğu kadar tanıda da yararlıdır. Laboratuvar testlerinin sonuçları klinik gidişi takipte ve komplikasyonların tesbit edilmesinde değerlidir (15, 22, 24, 59).

Hastaneye yatırılması gereken 207 bronşiolitli süt çocuğunda yapılan bir çalışmada, %74' ünde lökosit sayısı 12.500/mm³' ten azdı ve sadece %12' sinde nötrofiller %60' dan daha fazlaydı. Araştırmacılar en sık bulgunun normal lökosit sayısı olduğunu tespit ettiler (24)

Yalnız klinik durumu değerlendirerek hastalığın şiddeti belirlemek zor olduğundan, kan gazları ve pH ölçümü, destekleyici işlemleri ve spesifik tedaviyi yapmada faydalıdır. Pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu ölçümü, yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastaneye yatırılanlarda hemoglobin ölçümü, yeterli oksijen taşıma kapasitesini belirlemek amacıyla yapılmalıdır. Önceki hastalıkları, önceki tedavileri ve hidrasyon durumu başka gerekli olabilecek laboratuvar testleri için kaydedilmelidir (24, 59).

Bronşiolitte etyolojik ajanın kesin tanısı, hızlı antijen tarama, hücre kültüründe virus izolasyonu veya serolojik analizler kullanarak mümkündür. Viral bir etyolojiyi saptamak için kullanılan floresan antikör testleri veya ELISA, bir epidemi başlangıcında veya ciddi hasta bir

çocukta zaman kaybını önler ve hücre kültüründe virus izolasyonu gibi pahalı tetkiklere gerek kalmaz. RSV için spesifik antiviral tedavi yapılabildiğinden, hızlı tanı önemlidir (24, 59).

Göğüs filmi, bronşiolitin nonspesifik özelliklerini gösterir. Bulgular, normalden aşırı havalanma, atelektazi ve konsolidasyona kadar değişen geniş spektrumludur. Diafragma aşağı inme, interkostal aralıklarda genişleme, hiler yapılarda azalma görülür. Lateral grafide retrosternal aralıkta dolgunluk görülebilir. Bazı süt çocuklarında yaygın aşırı havalanma ile birlikte interstisyel pnömoni görülür. Atelektazi alanlarını, lobar yada segmental konsolidasyondan ayırt etmek mümkündür. Küçük plevral effüzyonlar ve hiler genişlemeler nadir vakalarda bildirilmiştir (15, 22, 24).

Radyolojik görünüm ile hastalığın klinik şiddeti arasında genellikle güçlü ilişki olsa da, hastaneye yatırılmayı gerektirecek kadar hasta olanlarda normal filmler görülebilir. İnterstisyel değişiklikler genellikle 7- 10 günde düzelirken, konsolidasyon alanlarında düzelme daha da yavaştır (24).

LABORATUVAR TANISI:

Hücre kültüründe üretme:

Hücre kültüründe izolasyon, viral enfeksiyonların tanısında “altın standart” olarak tanımlanan en duyarlı ve en özgül yöntemdir. Viroloji laboratuvarının belkemiği olarak tanımlanmaktadır (44, 64, 65).

Virus son derece labildir. Ya hemen ya da büyük ısı değişikliğine maruz kalmadan hücre kültürüne ekilmelidir. İnfektivitesinin %90’ ını, hücre kültürü besiyerinde 37 santigrad derecede 24 saatte kaybeder. Hücre kültürü için kullanılacak örneğin uygun bölgeden ve zamanında alınması gerekir (45, 46).

Farklı RSV suşları hücre kültüründe farklı hızlarda ürer ve sitopatik etki oluşturur. Üst solunum yolundan virus izolasyonu, yeni enfeksiyonu gösterir, çünkü bu bölgeden atılım genellikle hastalık başladıktan en çok 10- 14 gün sonraya kadar devam eder. Üst solunum yollarında uzun süre saptanabilen ve normal flora da kabul edilebileceği bildirilen tek virus herpes simplex virus’ udur (47).

Antijen Tayini:

Viral enfeksiyonların laboratuvar tanısında en sık kullanılan yöntemlerden biri viral antijen tayinidir. Bu amaçla immünofloresans (IF) ve enzim immünoassay (EIA) kullanılmaktadır. Viral enfeksiyonların tanısında viral antijen tayininin pek çok avantajı vardır. En önemli avantajı hızlı oluşudur. Uygulayan teknisyen için ek bir deneyim gerekli

değildir. Özel donanımına ihtiyaç yoktur. Yöntem virusun çoğaltılmasına dayanmadığı için örneğin transportu ve işlemi virus izolasyonu kadar kritik değildir. Virus inaktive olduğu halde viral antijenler halen tayin edilebilirler. Ayrıca standart hücre kültürlerinde üremeyen virusların da antijenleri viral antijen tayini yöntemleri ile saptanabilir (46, 48).

İmmunofloresan teknik yayınlanan çalışmalarda kültürle karşılaştırıldığında, %72- 97 arasında duyarlık ve %69- 99 arasında özgüllük ile oldukça güvenilirdir (64). İmmünoassay yöntemi ise virus kültürü ile karşılaştırıldığında, bu testlerin duyarlılığı %53- 100 arasında, özgüllük ise %80- 100 arasında bulunmuştur. Bu testlerin tek dezavantajı sadece RSV'nin tesbit edilebilmesidir, halbu ki kültürle eğer varsa diğer viruslerde tesbit edilebilir (64, 65, 66, 67).

Viral antijen testlerinin ana dezavantajı, bu yöntemlerin virus izolasyonu kadar duyarlı olmayışıdır. Ancak monoklonal antikorların kullanımına girmesi ile çoğu viral antijen tayin eden yöntem özgül sonuçlar vermektedir bu da pozitif sonuç için yüksek prediktif değer demektir.

Nükleik asidin gösterilmesi:

Solunum yolu enfeksiyonu etkeni virusları saptamada, bugün için gerek hücre kültürü ve özellikle RSV için gerek antijen tayini kolaylıkla uygulanabildiğinden ve yeterli duyarlılık ve özgüllükte olduklarından, nükleik asidin gösterilmesinin rutin tanıda kullanılmasına acilen gereksinim olmamıştır (46).

RSV' nin tayininde respiratuvar örneklerden, nükleik asidin gösterilmesi prensibine dayanan moleküler yöntemlerin duyarlılığı uygun PCR yönteminin seçilmesine bağlıdır.

Serolojik tanı:

Akut ve konvalesan dönemde antikor artışına dayanan serolojik tanı zaman alıcı olduğu için kullanışlı değildir. Ayrıca küçük bebeklerde serolojik yanıt zayıf olabilir ve bazı yöntemlerle tayin edilemeyebilir. Serokonversiyon en azından iki hafta için oluşmaz ve 4- 6. hafta kadar gecikebilir.

Sonuç olarak RSV ile enfeksiyonun tanısında antijen tayini ve kültür tercih edilen yöntemlerdir. Kullanılacak yöntemin tercihini laboratuvar kendi şartlarına göre yapmalıdır. Erişkinlerdeki alt solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında viral antijen yöntemlerinin sonuçları dikkatle yorumlanmalıdır. Erişkinlerde alt solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında antijen tayini kullanıldığında, duyarlılıkları bebek ve çocuklarınkinden az bulunmuştur. Antijen tayin eden yöntemlerle negatif sonuç elde edildiğinde, örneklere santrifüj ile kültür yöntemi önerilmektedir (47, 49, 50, 51).

AYIRICI TANI:

Akut bronşiolit ayırıcı tanısında süt çocuklarında wheezing nedenleri (**Tablo 3**) düşünülmalıdır, iyi bir anamnez ve fizik muayene doğru bir tanı koymamız için yol gösterici olacaktır (24, 25).

Tablo 3: Süt çocuğunda “wheezing” in ayırıcı tanısı(24)

Önceden sağlıklı olan süt çocuğunda akut wheezing nedenleri

Bronşiolit

Pnömoni

Boğmaca

Yabancı cisim aspirasyonu

Alerjik reaksiyon

Toksik inhalasyon

Asidoz

Anemi

Hiperpireksi

Salisilat zehirlenmesi, Organik fosfor zehirlenmesi

Parazit göçü

Havayoluna dıştan bası (Mediastinal kitle, genişlemiş lenf nodu)

Viral myokardit (Konjestif kalp yetmezliği)

Süt çocuklarında wheezing’ e neden olan hazırlayıcı faktörler

Bronkopulmoner displazi

Nöromusküler hastalıklar

Gastroösefageal reflü

Silier diskinezi sendromu

İmmun yetersizlik

Kistik fibroz

Reaktif havayolu hastalığı

Bronşektazi

Anatomik defektler

- Kardiyovasküler (Konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, Vasküler halkalar)

- Havayolu (Trakea ösefageal fistül, bronşial stenoz, akciğer kistleri, Kondromalazi, amfizem)

Wheezing ve solunum sıkıntısı olan bir çocukta değerlendirme ve tanıda ilk basamak özellikle bir üst hava yolu tutulumundan, bir alt hava yolu obstrüktif olayını ayırmaktır. Üst solunum yolunun obstrüktif olayları, inspiratuar zorlukla karakterizedir ve burun kanadı solunumu, çekilmelere ilave olarak stridor eşlik eder. En sık olarak büyümüş adenoidler, krup, epiglottit veya yabancı cisim aspirasyonuna rastlanır. Alt solunum yolunun en belirgin bulgusu wheezing' tir. Burun kanatlarının solunuma katılması ve göğüste çekilmeler, alt solunum yolunda obstrüktif olayın geç döneminde görülür (24, 25).

Astım ve bronşiolit' in ayırımında **tablo 4'** de belirtilen özellikler kullanılabilir.

Tablo 4: Çocuklarda astım ve bronşiolitin ayırıcı özellikleri (25)

	ASTİM	BRONŞİOLİT
Primer etyoloji	Viruslar, alerjenler, egzersiz, v.s.	RSV
Başlangıç yaşı	2 yaşına kadar %50 5 yaşına kadar %80	< 24 ay
Tekrarlayan wheezing	Evet (karakteristik)	%70 (<2 atak) %30 (>3 atak) astım' a
Wheezing başlangıcı	Alerjenle ve egzersizle Oluşursa akut başlar	Daha sinsi başlar
Eşlik eden ÜSYE bulgusu	Eğer enfeksiyon tetiklerse var	Var
Ailede alerji ve astım öyküsü	Sıklıkla var	<2 atak geçirenlerde nadir
Nazal eozinofili	Alerjik rinitlerde (+)	Yok
Göğüs oskültasyonu	Viral ise bronşiolitteki gibi değilse yüksek perdeli ekspiratuar wheezing	İnce, sibilan raller ve kaba inspiratuar ve ekspiratuar wheezing
Eşlik eden alerjik bulgu	Eğer alerjik astım ise (+)	Genellikle yok
IgE seviyeleri	Alerjik ise yükselmiş	Normal
Bronkodilatöre cevap	Var (karakteristik)	Kısmen var veya cevapsız

Eğer etyolojide epidemiyolojik özellik yoksa klinisyen genellikle virus ve virus dışı nedenle oluşan wheezing' i, havayolu obstrüksiyonu tedavisi etkisiz oluncaya kadar ayırma gereği duymaz (25).

RSV' nun ayırıcı tanısında parainfluenza viruslarından özellikle parainfluenza tip 3, adenoviruslar ve Chlamydia trachomatis enfeksiyonları elimine edilmelidir. İmmün yetmezliği olan çocuklarda Pneumocystis carini enfeksiyonunun belirtileri ile karışabileceği de göz ardı edilmemelidir. Bazen bakteri nedenli pnömoniden ayırımı güç olabileceği gibi çocuklarda çevresel alerjenlerin ve yabancı cisim aspirasyonuna bağlı olarak gelişen bronkospastik hastalık olasılığı da ayırıcı tanıda düşünölmelidir.

TEDAVİ:

Bronşiolitin tedavisinde takip ve hastalığın doğru tanısının konulması çok önemlidir. Tedavi destekleyici, spesifik ve profilaktik şekilleri içerir. Bazı tedavi yöntemleri ise henüz tartışmalı veya deneysel aşamadır (24).

DESTEKLEYİCİ TEDAVİ

Hastalanmış süt çocuklarının rahatlatılması, spesifik tedaviden en iyi derecede yararlanılması için son derece önemlidir. Hafif bronşiolitli süt çocuklarının çoğuna tedavi gerekmez ya da ayaktan tedavi edilebilir. Çocuğun yakınlarına hastalığın bulaştırıcılığı anlatılmalı ve çocuk izole edilmelidir. Uygun sıvı ve beslenmenin nasıl olacağı vurgulanmalıdır. Bronşiolitli süt çocukları, yataklarının baş tarafları hafifçe yükseltilip supine pozisyonda yatırıldıklarında daha rahat ederler. Süt çocuklarında, baş kontrollerinin iyi olmaması ve başın öne arkaya hareketi, üst solunum yolunu tıkaması nedeniyle sandalyeye oturtulmazlar. Çocuğun yakınlarına, klinik bozulmanın belirti ve bulguları anlatılıp, bunlar göröldüğünde tekrar değerlendirilmesi gerektiği anlatılır. Ağır bronşiolitli süt çocukları aniden kliniği bozulabilir. Hastaneye yatırılanlarda kalp hızı ve solunum yakından izlenmelidir (15, 24).

Bronşiolitli süt çocukları öksürüğe bağlı kusma, iyi beslenememe veya solunum sıkıntısı nedeniyle dehidratasyon açısından risklidirler. İntravenöz sıvı, solunum sıkıntısı nedeniyle yeterli bakım yapılamayacağından dolayı sıklıkla gereklidir. Süt çocukluğu bronşioliti, antidiüretik hormon (ADH) sekresyonunda artışa ve sekonder hiperaldosteronizme bağlı hiperreninemiye ve böylece su tutulumuna yol açar. ADH sekresyonunda ve plazma renin aktivitesindeki artma olabileceği bir çalışmada gösterilmiş ve bunun büyük olasılıkla, intratorasik reseptörlerin hipovolemiyi algılamasına bağlı bir yanıt sonucu oluştuğu gözlenmiştir. Bazı vakalarda serum sodyum seviyeleri, yanlış yönlendirebileceği için plazma ve idrar osmolaliteleri arasındaki ilişki ve vücut ağırlığı izlenmelidir (24).

Buhar tedavisi, iritran bir etki yaparak refleks bronkokonstriksiyona yol açacağından yapılmaz. Sadece nemlendirilmiş oksijen ve aerosolize verilmesi önerilmektedir. Göğüs fizyoterapisinin önceden sağlıklı süt çocuklarında fayda vermediği gösterilmiştir. Aşırı fizyoterapi küçük, dispneik süt çocuklarında zararlı olabilir (15, 24, 25)

Vücut ısısı, ısı düzensizliği ve süt çocukluğunun aktivitesine bağlı olarak tüketimini arttıracığından dolayı yakından izlenmelidir. Belirgin ateşi olan süt çocuklarında hidrasyon durumu düzenlenmelidir (24). Oda ısısı 21- 22 C arasında tutulmalı ve oda havası aşırı kuru olmamalıdır. Sigara içimi kesinlikle yasaklanmalıdır. Gazyağı ile kullanılan ısıtıcılar ve odun sobaları da mümkün olduğunca kullanılmamalıdır.

Solunum yetmezliği için mekanik ventilasyon akut bronşiolitte iyi tolere edilir ve güvenlidir. Ekstrakorporel membran oksijenasyonu, maksimal ventilatör desteğine rağmen durumu bozulan RSV bronşiolitli süt çocuklarının küçük bir kısmında başarıyla uygulanmıştır (24).

SPESİFİK TEDAVİ:

Hipoksemi, bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılan tüm süt çocuklarında vardır (15, 22, 24). Çoğu hastada %35- 40 konsantrasyonda oksijen verilmesi yeterlidir. Bazı hastalardaki kronik kompanse CO2 tutulumu ve hipoksemi varlığı, önemli solunum uyarıcısıdır. Bronşiolite bağlı hipokseinin tedavisinde oksijen verilmesi yakından izlenmeli ve fraksiyonel inspirium oksijeni (FiO2), arteriyel oksijen saturasyonu %94- 96 aralığında devam ettirecek şekilde sınırlı tutulmalıdır. Aşırı inspirium oksijen basıncı, solunumu baskılar, karbondioksit tutulumu artabilir ve takiben apne gelişir (24).

Ampirik antibiyotik tedavisi bronşiolitte faydalı değildir (15, 24, 25). Bununla birlikte hastanın klinik durumu, laboratuvar testleri ve göğüs filmi viral ve bakteriyel enfeksiyonu ayırmada veya bir ikili enfeksiyon olasılığını ortadan kaldırmada yeterli olmayabilir. Bu durumda, uygun bakteriyel kültürler alınmalı ve yaşa uygun, toplum kaynaklı patojenlere veya nazokomiyal vakalarda hastane kaynaklı organizmalara uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (24).

Günümüzde ribavirin, kalp hastaları, bronkopulmoner displazi ve immün yetersizliği olan süt çocukları gibi risk gruplarında ve ağır derecede hasta çocuklarda tavsiye edilmektedir (15, 22, 24, 68).

Ribavirin (1- beta- D- ribofuranosyl- 1, 2, 4- triazole- 3- carboxamide) RSV' nin spesifik tedavisi için onaylanan antiviral ajandır. Ribavirin sentetik bir nükleosittir. mRNA

ekspresyonuna müdahale eder. Ribavirinin etki mekanizmasını açıklamada çeşitli teoriler ileri sürülmüştür:

- a) Ribavirin hücre içinde 5'- monofosfat, -difosfat, -trifosfat formlarına fosforilasyona uğrar. Ribavirin- 5'- monofosfat, hücresel inosine- 5'- monofosfat dehidrogenaz aktivitesini inhibe eder; böylece hücre içi GPT havuzunu azaltır. Guanosine eklenerek ribavirinin antiviral etkisi kısmen ortadan kaldırılabilir;
- b) Ribavirin- 5'- trifosfat, guanyil transferaz aktivitesini inhibe ederek mRNA' ların 5' –ne özel ekin eklenmesi olayına müdahale edebilir. 5'– ucunda özel yapısı olmayan anormal RNA sentezi, viral transkriptlerin yetersiz translasyonuna yol açar;
- c) Fosforilasyona uğramış ribavirin bileşikleri, viral RNA- dependan RNA polimeraz aktivitesine direkt olarak inhibitör etki gösterirler.

Ribavirin in vivo ve in vitro şartlarda DNA ve RNA viruslarını etkileyen geniş spektrumlu bir antiviraldir. Ribavirin, aerosol şeklinde uygulanır. Ribavirin' in toksik etkisi bildirilmemiştir. Uzun süreli tedavilerde bile bu antiviral ajana karşı direnç gelişimi de saptanmamıştır (2, 28).

Antiviral tedavinin, virusun uyardığı wheezing' in uzun süreli sekellerini önlemede faydalı etkileri görülmüştür. Çelişkili sonuçlara rağmen, ribavirinle tedavi edilen bronşiolitli hastalarda daha hızlı klinik iyileşme ve azalmış oksijenasyonda düzelme görülmüştür. Ribavirin, viral yayılımı azaltma, enfeksiyona neden olan diğer viruslerin inhibisyonuna sağlama ve solunum yolu sekresyonlarında, RSV spesifik IgE cevabını olumlu yönde değiştirme gibi başka ilave faydalar da sağlayabilir. Bir makalede, ribavirinin yan etkileri tartışılmış, aerolize ilacın son derece güvenli olduğu görülmüştür. Aerosol tedavisi uygulandığında hiçbir toksik yan etki görülmekte ve ilaca rezistan viruslar ortaya çıkmamaktadır, ancak ribavirinin yaygın kullanımı verilmesindeki teknik güçlük ve maliyeti nedeniyle kısıtlanmıştır (15, 24, 25, 68).

TARTIŞMALI TEDAVİLER:

Bronşiolit ve astımın benzer patogenezi nedeniyle bronkodilatör kullanılabileceği makul gözükmemektedir, ancak bu konuda ortak bir fikir birliği yoktur (15, 24, 25). İnhalasyon albuterol ile ilgili iki çalışmada bronşiolitli süt çocuklarında bazı faydalar sağladığına ilişkin bulgular vardır (69, 70). İnhalasyon bronkodilatör tedavisi uygulanması uygun görülmeyle beraber, eğer yarar sağlanmazsa tedavinin kesilmesi önerilmektedir (15, 24, 25, 69). Bir retrospektif

çalışmada, teofilinin akut bronşiolitli süt çocuklarının çoğunda faydalı olmadığı gösterilmiştir (24). Bunun yanında bronşiolite bağlı solunum yetmezliği olan süt çocuklarında teofilinin tedavisi bazı araştırmacılar tarafından savunulmaktadır (25, 71).

Bronşiolitli süt çocuklarının %30' unda albuterol inhalasyonundan sonra spesifik iletkenlikte artış gösterilmiştir. Diğer araştırmacılar, daha küçük hastalarla karşılaştırıldığında 18 aydan büyük hastalarda nebülize albuterolden sonra, solunum rezistansında düzelme rapor etmişlerdir (25).

Epinefrin ve diğer adrenerjik ilaçlarla yapılan çalışmalarda bronşiolitli süt çocuklarında bazı faydalar sağladığı görülmüştür (15, 72, 73).

Bronşiolitin patogenezinde inflamasyon ve immun cevap rol oynadığından dolayı kortikosteroidlerin tedavide kullanımı potansiyel olarak faydalıdır (71). Kortikosteroidler, normal Beta adrenerjik cevabın düzelmesini sağlayarak ve inflamatuvar cevabı azaltarak etki gösterir. Bir çok çalışmada, sterid tedavisiyle, solunum sıkıntısında düzelme, oksijen tedavisinin süresinde ve hastanede kalım süresinde kısalma gösterilmiştir (71, 74, 75). Kortikosteroidlerin bronşiolit tedavisindeki rolü halen tartışılmaktadır (15, 22, 24, 74, 75). Kontrollü çalışmalar, bunların kullanımını desteklememektedir (25, 74). Geniş ölçüde yapılmış çoğu kontrollü çalışmalarda, bronşiolitte terapötik etkinlikleri gösterilememiştir (15, 22, 74, 76). Buna karşın, bronşiolitlerle ilgili son yıllarda yapılan bir çalışmada, deksametazon ve albuterol kombinasyonunun plaseboya göre veya albuterol ile deksametazonun tek başına kullanımlarına göre klinik durumda hızlı bir iyileşme ve komplikasyonların sıklığında azalma sağladığı öne sürülmektedir (25). Ancak günümüzde, bronşiolit tedavisinde kullanılması önerilmemekle birlikte ağır vakalarda son çare olarak kullanılabilirliği belirtilmektedir (15, 25)

DENEYSEL TEDAVİLER:

Araştırmacılar, antiviral özelliklerinden kaynaklanan faydalarını göz önünde bulundurarak rekombinant interferon alfa 2a' nın intramusküler enjeksiyonlarını kullandılar. Tedavi edilmemiş kontrol grubu olmadığından dolayı, faydalı etkisi belirlenememiştir (24). Yüksek titreli RSV nötralizan antikoru içeren intravenöz immunglobulinlerle yapılan tedavilerde, viral yayılda azalma ve hipoksemide düzelme gösterilmiş, fakat bu tedavi kısa süreli hastanede yatanlarda başarısız bulunmuştur (24, 77). Süt çocukları ve çocuklarda RSV immunglobulin ile pasif immunizasyon, yüksek riskli gruplarda RSV enfeksiyonunu önlediği veya hafiflettiği görülmüştür (77, 78).

Son çalışmalarda bebeklerde ve küçük çocuklarda ciddi RSV enfeksiyonunda immünoterapinin yararları gösterilmiştir. İntravenöz IgG (IVIG) ile yapılan klinik çalışmalar

ümit vericidir. Ayrıca RSV- spesifik monoklonal antikorlar (MEDI- 493), solunum yolu mukozasına topikal uygulandıklarında damar içi uygulamaya kıyasla çok az miktarda daha iyi sonuçlar vermektedirler. RSV ile ağır enfeksiyon için yüksek risk altında olan hastalara, profilaktik olarak aylık IVIG uygulamaları da iyi sonuçlar vermiştir (52, 53, 54).

RSV- IVIG (RespiGam) serum RSV nötralizan antikor titresi yüksek olan donörlerden hazırlanmıştır. 1996 yılının ocak ayında FDA tarafından; BPD' li gestasyon yaşı 35 haftadan küçük olan 24 aylıktan küçük bebeklerde koruyucu olarak kullanımı onaylanmıştır (53, 51).

RSV- IVIG kullanımı ile ilgili olarak Amerikan- Pediatri Akademisi Enfeksiyon Komitesi ile Fötüs ve Yenidoğan Komitesinin ortak önerileri (53, 51, 49) :

1) RSV- IVIG profilaksisi RSV mevsiminden önceki son 6 ayda oksijen almakta olan BPD li hastalarda düşünülmelidir. BPD' li akciğer hastalığı daha ciddi olanlara 2 yıl RSV mevsimleri boyunca, akciğer hastalığı daha hafif olanlara bir RSV mevsimi boyunca profilaksi uygulanmalıdır.

2) Gestasyon yaşı < 32 haftalık BPD' li olmayan bebeklerde de profilaksi düşünülebilir. Prematüre doğan bebeklerin RSV mevsimi sırasında 6 aylıktan küçük olmaları önemli bir risk faktörü olarak düşünülmelidir. Gestasyon yaşı < 28 hafta olan bebeklere 12 aylık olana kadar, 29- 32 hafta olan bebeklere 6 aylık olana kadar profilaksi verilmelidir. Prematürelere havayollarının daha dar olması ve anneden geçen antikorların düzeylerinin çok düşük olması nedeniyle ciddi hastalık riski yüksektir.

3) RSV- IVIG' nin konjenital kalp hastalığı olanlarda kullanımı FDA onayı almamıştır. RSV- IVIG siyanotik konjenital kalp hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır. Çünkü bu hastalarda pulmoner damarlar veya myocard üzerine yaptığı bilinmeyen bir etkiyle komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu hastalarda kardiyak cerrahi ile ilişkili mortalite ve morbiditeye yol açmıştır. Ancak BPD veya preterm olan asiyanotik konjenital kalp hastalığı olanlar RSV- IVIG' den yararlanabilirler.

4) RSV- IVIG' nin immün sistemi baskılanmış çocuklarda kullanımı randomize çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Bütün immün sistemi baskılanmış hastalar için spesifik öneriler getirilemese de, şiddetli immün yetmezliği olanlarda (şiddetli kombine immün yetmezlik veya şiddetli HIV enfeksiyonu gibi) kullanılabilir.

5) Pediatrik yoğun bakım ünitelerinde RSV salgını olduğu zaman RSV- IVIG profilaksisinin gerekli olup olmadığı ve etkinliği ortaya konmamıştır. Bu durumda uygun enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması yeterlidir.

6) RSV- IVIG profilaksisi kasım- mart ayları arasındaki 5 aylık sürede 28 gün aralarla, 750 mg / kg (15 ml / kg) dozda ve 2- 3 saatlik IV infüzyonla verilir.

7) RSV- IVIG verilenlerde rutin aşı şeması MMR ve varisella aşıları dışında aynen uygulanır. Bu aşılar ise son infüzyondan 9 ay sonrasına ertelenir veya şemaya göre yapıp son infüzyondan 9 ay sonra tekrarlanır.

8) RSV- IVIG kullanımı nazofaringeal sekresyonlardan RSV saptanmasını sağlayan testlerin sonuçlarını etkilemez.

RSV- IVIG otitis media insidansını da azaltır. RSV- IVIG nin yan etkileri % 1- 3 oranında gözlenen; akut reaksiyon olarak solunum sıkıntısı, ateş, titreme, akrosiyanoz, taşikardi ve klinik durumda değişiklik olmadan desatürasyondur. RSV- IVIG nin olumsuz yönleri; IV yoldan verilmesi, sıvı yüklenmesi riski, pahalı olması, tam koruma sağlamaması, siyanotik konjenital kalp hastalığı olanlarda anafaksi, hepatit C bulaşması gibi riskleri de vardır. Ancak immünomodulator etkilerinin de olması, yeni geliştirilen monoklonal antikorlara göre üstünlüğüdür. RSV- IVIG in maliyeti (ABD için) bir RSV mevsiminde bir bebek için yaklaşık 5000 dolardır (53, 49).

RSV antikorunu olan Palivizumab RSV' nun F proteininin A epitopuna karşı yönlendirilmiş insan kaynaklı monoklonal bir antikordur, F proteinine bağlanır ve virusun alt solunum yollarını döşeyen epitelyum hücrelerini enfekte etmesini önler. Palivizumab, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmekte olup kullanımı RespiGAM' dan daha kolay ve yan etkileri daha azdır. Ancak maliyetinin yüksek oluşu nedeniyle kullanımı sınırlıdır. ABD'nde 1997' den beri profilaktik olarak yüksek risk grubundaki bebeklere sonbahar mevsiminde aylık dozlar halinde beş ay uygulanmaktadır. Ülkemizde de 1998 sonbaharından beri RSV monoklonal antikorun IM formu olan palivizumab (synagis) yüksek riskli hastalarda kullanılmaya başlanmıştır (47).

KORUNMA:

Güvenilir ve etkili bir RSV aşısı için çalışılmaktadır. Bu virus için aşının elde edilmesinde bazı güçlükler vardır. Ciddi RSV enfeksiyonunun en sık görüldüğü dönem ilk yedi ay olduğu için aşının çok erken olduğu dönemde, hayatın ilk haftalarında uygulanması gerekmektedir. İlk ayda uygulanacak immünizasyona engel teşkil eden özellikler arasında bebeğin immünolojik immatüritesi ve anne kökenli nötralizan RSV antikorlarının olması immünoşüpresif etkileri sayılabilir. Maternal serum antikorlarının canlı RSV aşısı suşunun replikasyonunu olumsuz etkileyebileceği olasılığı üzerinde durulmaktadır. Ayrıca aşı doğal enfeksiyonunkine kıyasla daha uzun süreli bağışıklık sağlamalıdır (2, 28).

İlk aşı formalinle inaktive edilmiş bir aşı olup 1960' lı yıllarda geliştirilmiştir. Yüksek düzeyde antikor oluşturmaya rağmen aşı uygulananlarda vahşi virus ile enfeksiyonu takiben ağır enfeksiyon saptanmıştır. Bunun sonucunda RSV için attenué aşı arayıcı başlamıştır (28, 55, 56).

Epidemiyolojik çalışmalara göre anne sütü ile beslenmenin ciddi RSV enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğu saptanmıştır. Ancak bu konuda veriler azdır. RSV' ye karşı yüksek titrede nötralizan antikor içeren damariçi immünoglobulin kullanımı ağır seyirli ve komplikasyonlu RSV enfeksiyonu için aday bebeklerin profilaksisi ve tedavisi için denenmektedir (28, 56).

RSV' nin nazokomiyal yayılımının önlenmesi, özellikle konjenital kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi ve bağışıklık yetersizliği gibi yüksek riskli çocuklar açısından önem taşımaktadır. RSV' u nazokomiyal yayılımını önlemede el yıkama büyük önem taşımaktadır. Önlük ve maskelerin rutin kullanımının ek yararı gösterilmemiştir. Ancak enfekte bir bebekle ilgilenirken bebeğin sekresyonlarının yakın temas sırasında elbiseleri kontamine etmesi önlük kullanımı ile önlenbilir. RSV, primer olarak göz ve burundan bulaştığı için maskelerin bu enfeksiyondan korunmada yararı sınırlıdır, oysa göz ve burunu koruyan gözlüklerin yararı gösterilmiştir (2, 28, 57).

Son zamanlarda enfeksiyonların bulaşmasını önlemeye yönelik katı tedbirlerin alınmasından sonra, hastaneden kazanılmış RSV bronşioliti olgularında dramatik bir azalma rapor edilmiştir. Titiz el yıkama, kontamine giysilerin değiştirilmesi ve hastalar arasında disposable eldivenlerin kullanımı bu tip bulaşma şeklinin etkisini en aza indirebilir (15, 22, 24, 59).

Hastaların izolasyonu ve enfekte bebeklerle ilgilenen personelin enfekte olmayanlara hizmet vermemeleri önerilmektedir. Epidemiyolojik dönemlerinde hasta ilişkileri ve ziyaretçiler sınırlandırılmalıdır. Bebek sekresyonları ile kontamine olacak yüzeylerin belirlenip temizliği önem taşımaktadır (55, 56, 58). Nazokomiyal RSV enfeksiyonları, hastane koşullarında yayılan fomitlere bağlı önemli bir problemdir. Koşullardaki diğer potansiyel bulaşma yolları, enfekte çocukların sekresyonlarının giysilere, mobilyalara ve dokulara temas etmesiyle olmaktadır (15, 22, 24, 59).

Yapılan çalışmaların sonuçları, aile üyelerinin sigarayı azaltmasının, anne sütü vermenin ve kardeşler arasında virus geçişini azaltmanın bronşiolitle ilgili morbiditeyi potansiyel olarak azaltabileceğini göstermektedir (15, 22, 24, 79, 80). Hastalığa yol açan virus süt çocuğuna ya daha büyük bir kardeş tarafından veya o sırada nezle geçiren bir erişkin tarafından bulaştırılır.

PROGNOZ:

Bronşiolitin prognozu önceden sağlıklı süt çocuklarında son derece iyidir. Mortalite oranı %1' in altındadır. Bronşiolit nedeniyle olan bu ölümlerin çoğu, genellikle altta yatan kardiyovasküler veya immün yetmezlik gibi durumların varlığın bağlıdır. Risk grubundaki hastalarda morbidite ve mortalite yüksektir. Konjenital kalp hastalığı olanlarda %37 kadar yüksek mortalite bildirilmiştir. Yoğun bakım gereksinimi %11, mekanik ventilatör tedavisi gereksinimi %8 olarak bildirilmiştir (15, 22, 24, 59, 78).

Süt çocukları, özellikle küçük prematürel, bir viral ajanla oluşan wheezing' in ilk atağı sırasında komplikasyon geliştirmeye yatkındır. Pnömotoraks, pnömomediastinum, atelektazi, apne ve solunum yetmezliği gelişebilecek komplikasyonlardandır. Pulmoner, kardiyovasküler, nöromüsküler hastalığı veya immün yetmezliği olan hastalar da, virusun uyardığı wheezing ataklarının komplikasyonlarına daha duyarlıdır. Süt çocuğunda, virusun uyardığı wheezing' in sekeli olarak hipoksemi haftalarca devam edebilir, hatta akut hastalık geçtikten yıllar sonra bile pulmoner fonksiyon anormallikleri tanımlanabilir (39). Bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılmış hastalarda yapılan bir takip çalışmasında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bronşiolitin bir akut atağından sonra %29- 50 arasında değişen tekrarlayan wheezing prevalansı gösterilmiştir. RSV pozitif hastalarda tekrarlayan wheezing insidansının %42- 56 arasında olduğu bildirilmiştir (25).

Yapılan çalışmaların sonuçları açıkça göstermektedir ki, süt çocuğundaki RSV enfeksiyonu ve bronşiolit ileriki yaşamda tekrarlayan wheezinge yol açmaktadır. Çoğu çalışmalar, tekrarlayan wheezing' in en sık bronşiolitten sonraki ilk 2- 4 yıl esnasında olduğunu, 6 yaşında ise birçok çocukta artık olmadığını göstermektedir (24, 79, 80).

Yapılan bir çalışmada, bronşioliti takiben 12- 15 ayda, hastaların %77' sinin solunum fonksiyonlarında bazı bozuklukların varlığı gösterilmiştir. Test edilen süt çocuklarının %40' unda akut solunum yolu enfeksiyondan sonraki 12- 15 aylar arasında 40 ml/kg' dan fazla hiperinflasyon tesbit etmişlerdir. Bronşiolit geçirilmesinden 10 yıl sonra hastaların %14- 29' unda solunum fonksiyon testi bozukluğu bulunmuştur (25). Diğer çalışmalarda alt solunum yolu enfeksiyonlarını izleyen 7- 8 yıl süresince yapılan kontrollerde indeks vakalarla karşılaştırıldığında solunum fonksiyonlarında belirgin farklılıklar rapor edilmiştir. Süt çocuğunda akut solunum yolu enfeksiyonunu takiben 8- 10 yıl süresince bronşial reaktivite artmış olarak bulunmuştur (25, 79, 80). Diğer araştırmacılar kanıtlanmış RSV bronşiolitini takiben 8- 10 yıl boyunca, egzersizle veya histamin inhalasyonu yoluyla uyarılmış bronşial reaktivitedeki artmayı göstermişlerdir (25). Bununla birlikte, egzersizi takiben bronşial

reaktivitenin artmadığı iki çalışma rapor edilmiştir. Bunlardan birinde tekrarlayan wheezing' i olan veya 18 aylıktan önce ikiden fazla bronşiolit atağı geçiren çocuklarla ilgili çalışmaydı. Bu çocuklarda egzersizle uyarılan bronkospazm göstermemesine rağmen, bronşiolitten 10 yıl sonra çoğunda anormal akciğer fonksiyonları tesbit edilmiştir (25).

GEREÇ ve YÖNTEMLER

A- ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ:

Ocak 2006- Nisan 2006 tarihleri arasında yapılan olgu çalışmasıdır.

B- HASTA GRUBU:

Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları genel çocuk polikliniği ve acil çocuk polikliniğine başvuran 0- 24 ay arası Bronşiolit tanısı alan ve ayaktan tedavi edilemeyip Süt Çocuğu Kliniğine yatışı uygun görülen 80 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya bronşiolit tanısı alan çocukların prematüre doğum, Konjenital Kalp hastalığı, Down sendromu v.s. ekstra risk faktörü taşıyan hastalarda dahil edildi.

Anamnez, Fizik muayene, ön arka akciğer gragileri ve laboratuvar sonuçları DSÖ tanı ölçütlerine göre Bronşiolit tanısı konuldu. Bu hastaların yaşları, cinsiyetleri, evrak durumu, anne ve babanın eğitim durumu, meslekleri ve yaşları, aralarında akrabalık olup olmadığı, anne ve babanın çalışmaya alınma döneminde adet / gün sigara içimi, hastamızın kardeş sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu, hastaneye yattığı gün sayısı ve daha önce atak geçirip geçirmediği, gebelik haftası, prematürite durumu, konjenital kalp hastalığı ve Down Sendromu olup olmaması, doğumdaki kilo, boy, baş çevresi ve persantilleri, hastaların yatıştaki kilo, boy, baş çevresi ve persantilleri, aşılama durumları, kaç ay anne sütü aldığı, D vitamini ve Demir kullanıp kullanmadığı, ailenin ev sahibi olup olmadıkları ve DSÖ' nün bronşiolit kriterleri günlük olarak sorgulanarak kaydedildi. Çalışmamıza ait Form EK' de gösterilmiştir.

Tüm hasta çocukların ailelerinden bilgilendirilmiş onam alındı, çalışma projesi etik kurul tarafından onaylandı (04.01.2006 tarih ve 2006 / 1 sayı ile).

C- ÇALIŞMA DEĞİŞKENLERİ:

Yaş, cinsiyet, anne- baba eğitim durumu, ev sahibi olup olmadıkları gibi sosyo-ekonomik değişkenler, anne- babanın meslek ve yaşı, akrabalık durumu, kardeş sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu, yattığı gün sayısı, atak sayısı, doğumdaki ve bize başvurduğu zamanki kilo, boy, baş çevresi ve persantil değerleri, gebelik haftası ve prematürite durumu, konjenital kalp hastalığı olup olmaması, Trizomi 21 Sendromlu olması, aşılarının durumu, anne sütü alma durumu, anne- baba nın sigara içimi gibi değişkenlerden oluşmaktaydı.

D- NAZOFARİNGEAL SÜRÜNTÜ ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI:

Çalışmaya alınan hastaların kliniğe yatışlarında rutin tetkikleri yanında nazofarinks aspirasyon sıvıları alındı. Nazofarinks aspirasyon sıvısı, virolojik araştırma için aşağıdaki yöntemle incelendi. Hastaların nazofarinks aspirat sıvısını almak için, 10 ml.lik steril enjektöre, 2 cc steril %0.9 NaCl izotonik sıvısı çekildi. 8 numaralı steril nazogastrik sondanın kapaklı uç kısmından ambalajı açılarak hazırlanan enjektörün iğnesi çıkarılıp sondanın bu arka ucuna takıldı. Kılıfından çıkarılan steril nazogastrik sondanın diğer ucu hastanın bir burun deliğinden burun- tragus arası mesafenin yarısı kadar sokularak ilerletildi. Enjektördeki sıvı nazofarinkse boşaltılıp yaklaşık 1 cc kadar nazofarinks sıvısı hemen enjektöre geri çekildi. Elde edilen nazofarinks aspirasyon materyali incelenmek üzere Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bakterioloji laboratuvarına hemen gönderildi.

Materyal laboratuara ulaştığında bekletilmeden, Respi- Strip RSV (Coris BioConcept) kiti kullanılarak enzim immunoassay yöntemi ile RSV antijeni araştırıldı (41).

Enzim immunoassay yöntemi antijen- antikor ilişkisini antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini izlemekle araştırma temeline dayanır.

Nazofarinks aspirat materyalinden laboratuvarında Respi- Strip RSV kiti kullanılarak elde edilen sonuçlar kit kutucuğunda artı (+) ve eksi (-) olarak işaretli skalaya göre değerlendirildi. (+) olanlar RSV pozitif, (-) olanlar RSV negatif olarak yorumlandı.

E- ÇALIŞMA ANALİZİ:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

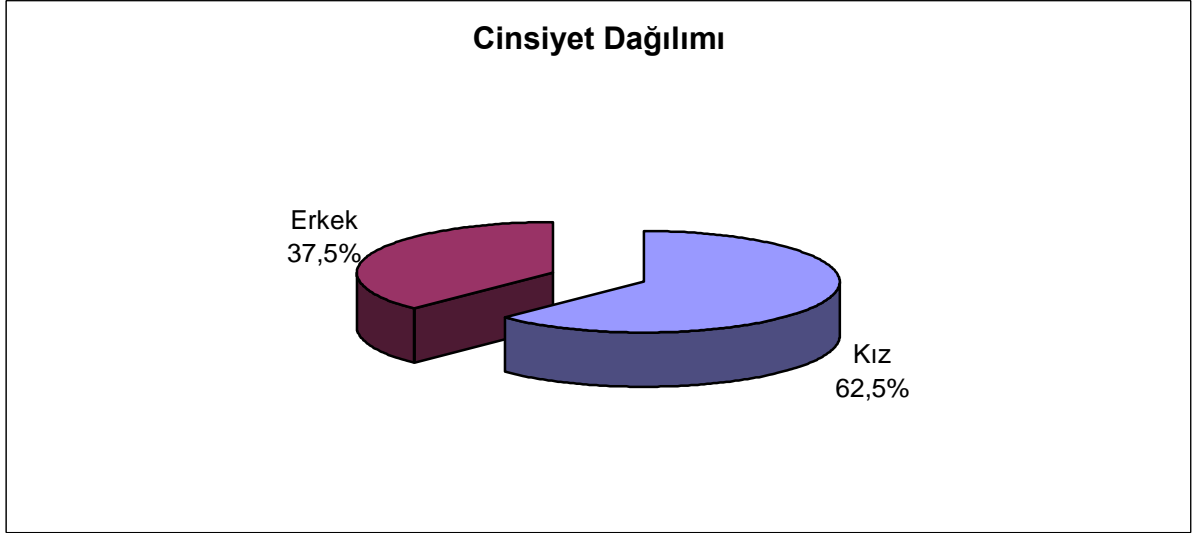
BULGULAR

Çalışma Ocak- Nisan 2006 tarihleri arasında Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Süt Çocuğu Kliniğinde toplam 80 hasta üzerinde yapılmıştır. Katılımcıların yaşları 2 ay ile 24 ay arasında değişmekte olup RSV pozitif 28 hasta, RSV negatif 52 hasta tespit edilmiş olup **RSV sıklığı %35** olarak bulunmuştur, ortalama yaş ise 7.82 ± 5.22 aydır.

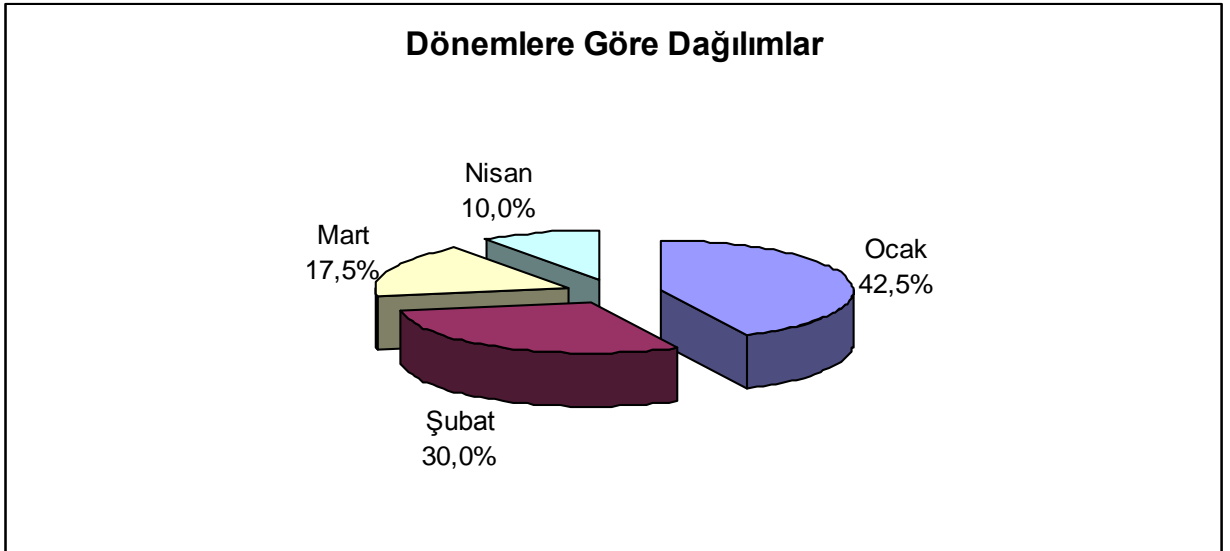
Tablo 5: Bireysel özelliklere göre dağılımlar

		Min – Max	Ort \pm SD
Yaş (ay)		2- 24	7,82 \pm 5.22
Kaç kardeş		1- 8	3.33 \pm 1.77
Yattığı gün		3- 14	7.12 \pm 2.40
		N	%
Cinsiyet	Kız	50	62.5
	Erkek	30	37.5
Dönem	Ocak	34	42.5
	Şubat	24	30.0
	Mart	14	17.5
	Nisan	8	10.0
Sosyal güvence	Emekli sandığı	4	5.0
	Yeşil kart	31	38.8
	SSK	16	20.0
	Bağkur	6	7.5
	Ücretli	23	28.7
Aşılar	Tam	30	37,5
	Eksik	42	52,5
	Hiç yok	8	10.0
Akrabalık durumu	Var	19	23.8
	Yok	61	76.3
Ev mülkiyeti	Kendinin	60	75.0
	Kira	20	25.0

Bebeklerin % 62.5'i kız; % 37.5'i ise erkektir. Dönemlere göre sıklıkları incelendiğinde Ocak ayında % 42.5; Şubat ayında % 30; Mart ayında % 17.5 ve Nisan ayında % 10 oranında görülmektedir.

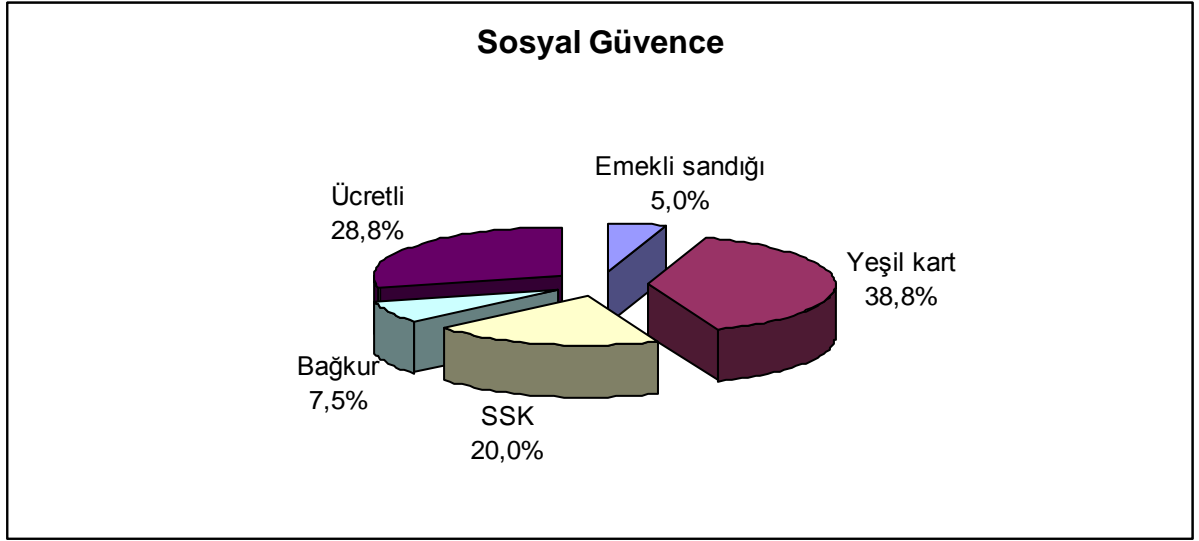


Şekil 1: Bebelerin cinsiyetlere göre dağılımı



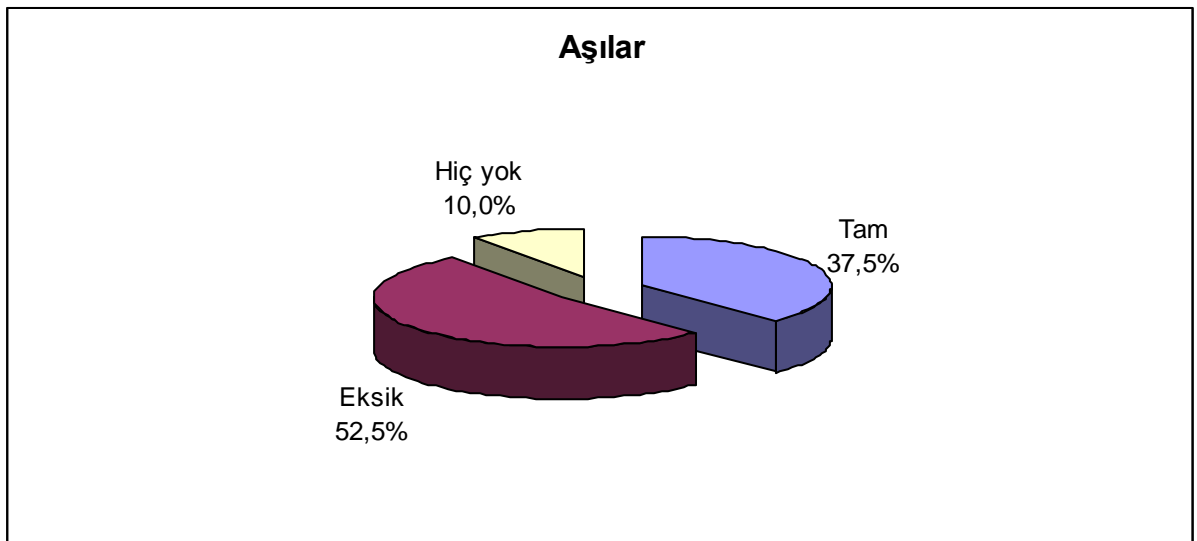
Şekil 2: Hastalık görülme dönemlerine göre dağılımlar

Sosyal güvencelere göre % 5' i Emekli sandığı; % 38.8' i Yeşil Kartlı; % 20' si SSK'lı; %7.5' i Bağkur ve % 28.7' si ücretlidir.



Şekil 3: Sosyal güvencelerin dağılımı

Aşıları tam yapılan % 37.5 çocuk; eksik yapılan % 52.5 olgu ve hiç yapılmayan ise %10 olgu vardır. Eşi ile akrabalık durumu olan % 23.8 olgu; oturduğu evi kendisinin olan ise % 75 olgu mevcuttur.

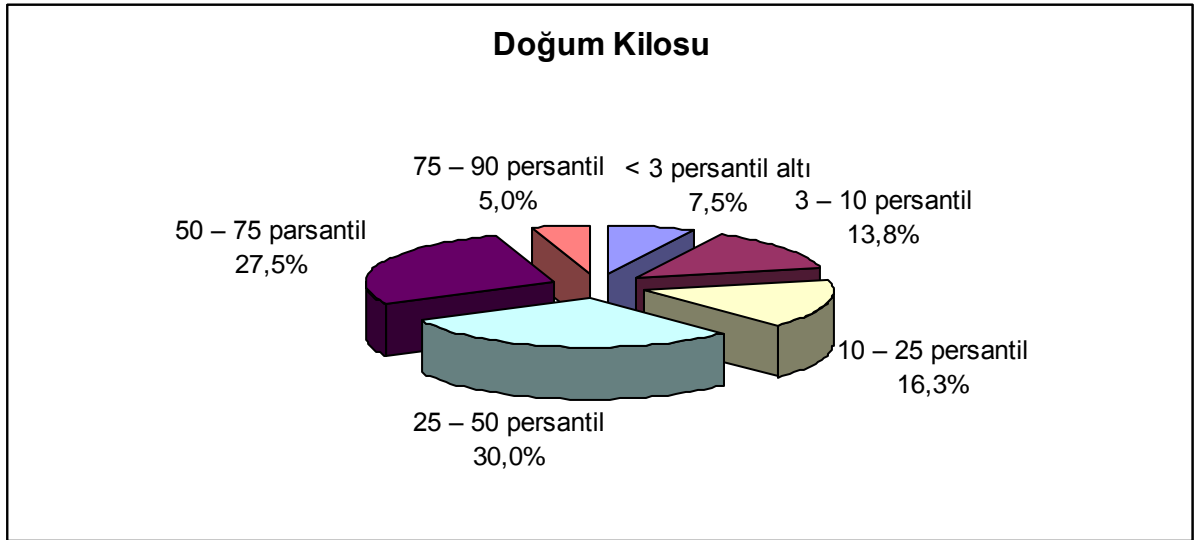


Şekil 4: Aşıların yapılma durumuna göre dağılımlar

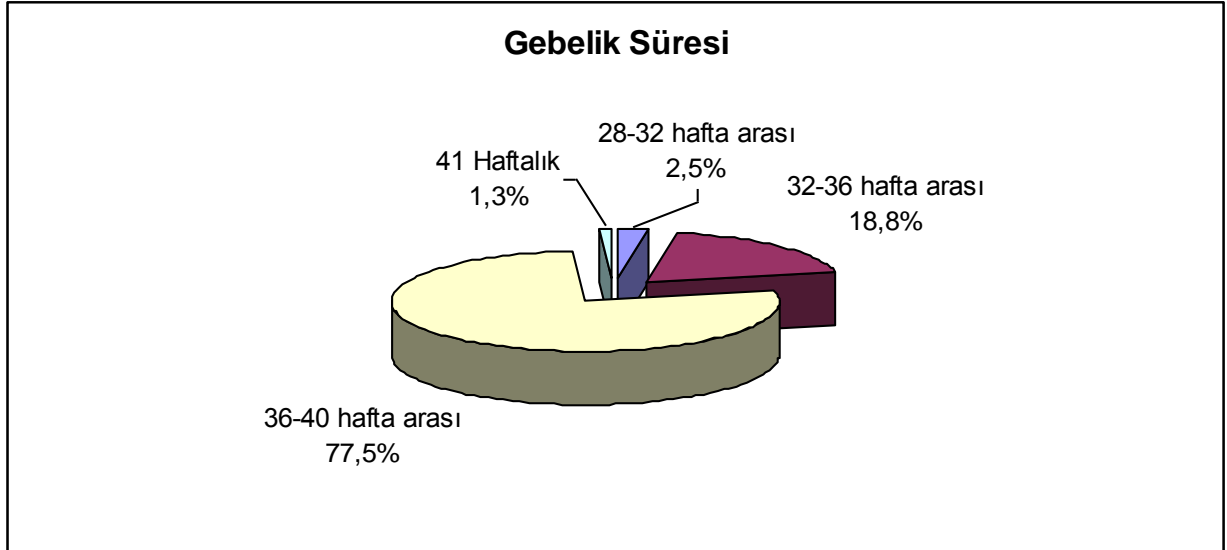
Tablo 6: Bebeğin doğum kilosu persentillerinin ve gebelik süresinin dağılımı

Doğum Kilosu	< 3 persantil altı	6	7,5
	3 – 10 persantil	11	13,8
	10 – 25 persantil	13	16,3
	25 – 50 persantil	24	30,0
	50 – 75 persantil	22	27,5
	75 – 90 persantil	4	5,0
	90 persantil	-	-
Gebelik süresi	28-32 hafta arası	2	2,5
	32-36 hafta arası	15	18,8
	36-40 hafta arası	62	77,5
	41 Haftalık	1	1,3

Doğum kilosu persantillerine göre dağılımlara bakıldığında; % 7,5'i 3 persantil altı; %13,8' i 3- 10 persantil; % 16,3 10- 25 persantil; % 30' u 25- 50 persantil; % 27,5'i 50- 75 persantil; % 5' i 75- 90 persantildedir.



Şekil 5: Doğum kilosuna göre dağılımlar



Şekil 6: Gebelik süresine göre dağılımlar

Tablo 7: Anne ve baba özelliklerinin dağılımı

	Min – Max	Ort±SD
Anne yaş	18-50	35.22±7.71
Anne eğitim süresi	0-15	5.10±4.54
Baba yaş	22-65	39,35±9,49
	N	%
Anne meslek		
Ev hanımı	64	80,0
Öğretmen	6	7,5
Yurt çocuğu	2	2,5
Memur	8	10,0
Anne sigara kullanımı	44	55,5
Baba sigara kullanımı	57	71,3

Anne yaşları 18 ile 50 arasında değişmekte olup ortalama yaş 35.22±7.71; annenin eğitim süreleri ise 0 ile 15 yıl arasında değişmekte olup ortalama 5.10±4.54'dür. Baba yaşları 22 ile 65 arasında değişmekte olup ortalama 39.35±9.49 dır.

Anne mesleği ev hanımı olan % 80 olguda; öğretmen % 7.5 oranında; yurt çocuğu % 2.5 oranında ve memur olan % 10 olgu mevcuttur. Sigara içme oranı annelerde % 55.5, babalarda ise %71.3' dür.

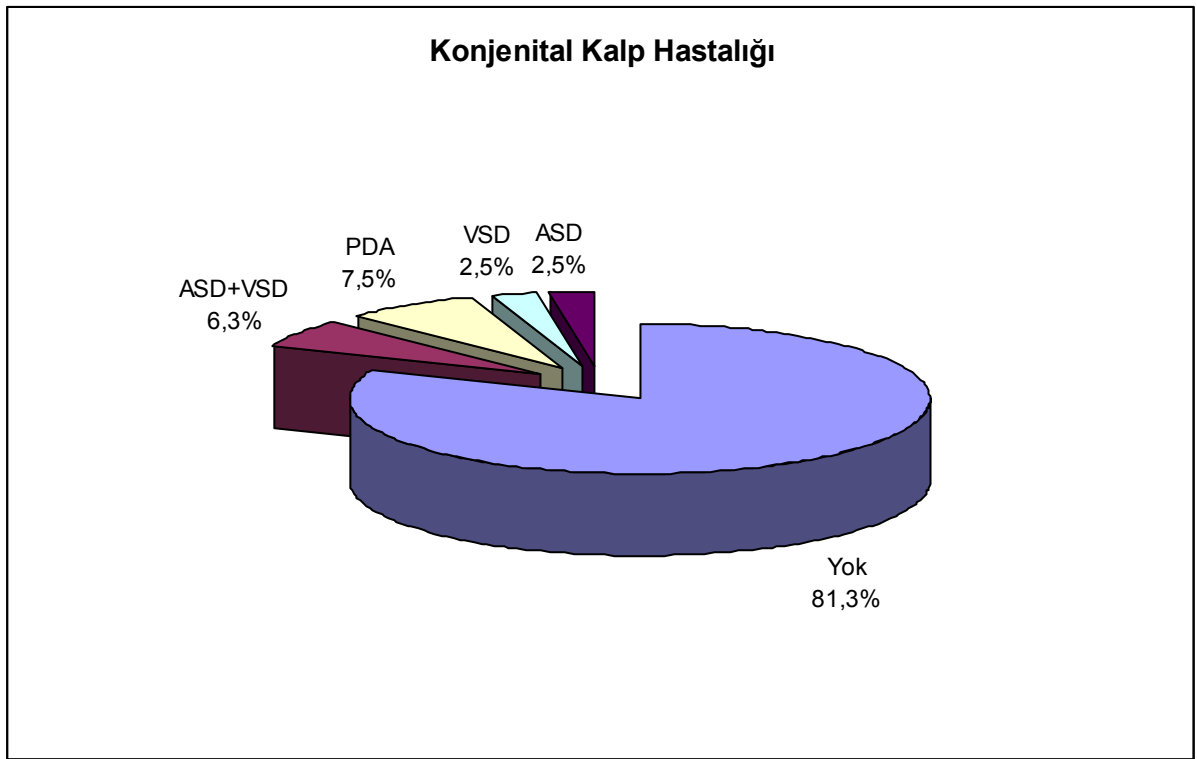
Tablo 8:

		N	%
Konjenital kalp hastalığı	Yok	65	81,3
	ASD+VSD	5	6,3
	PDA	6	7,5
	VSD	2	2,5
	ASD	2	2,5
Trizomi 21		7	8,8
Atak Sayısı	1	60	75,5
	2	14	17,5
	3	5	6,3
	4	1	1,2
Apne		24	30,0
Kusma		36	45,0
Öksürük		80	100
Hışıltı		80	100
Solunum sıkıntısı		38	47,5
Burun akıntısı		70	87,5
Ateş		68	85,0
İnleme		74	92,5
Çekilme		46	57,5
Farengeal eritem		80	100
Göz kızarıklığı		14	17,5
AOM		16	20,0
Expirium uzaması		80	100
Akciğer de infiltrasyon		35	43,8
Buhar tedavisi		80	100
Oksijen tedavisi		40	50,0
İlave antibiyoterapi		35	43,8
Beta 2- agonist inhale uygulanımı		79	100

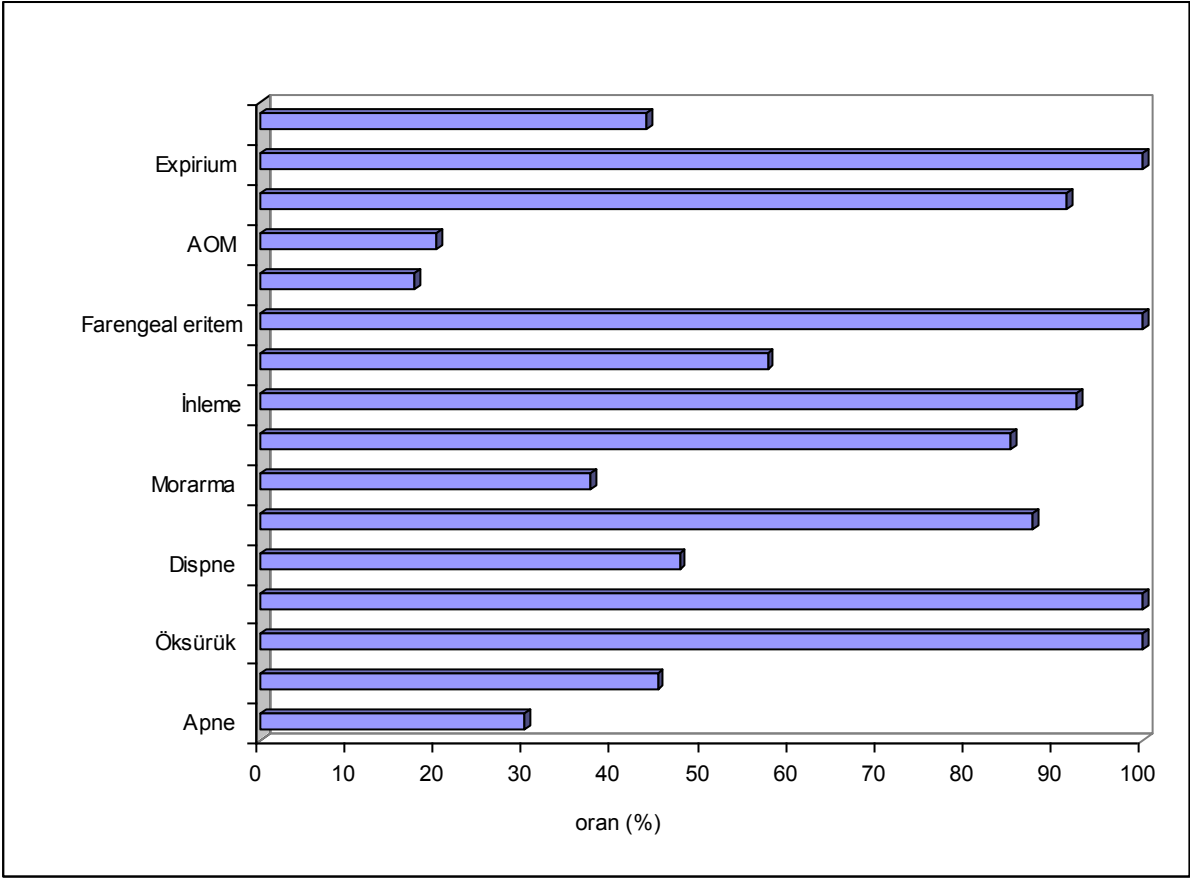
Konjenital kalp hastalığı görülmeyen % 81,3 olgu; ASD + VSD görülen % 6,3 olgu; PDA görülen % 7,5 olgu; VSD olan % 2,5 olgu ve ASD görülen % 2,5 olgu mevcuttur.

Trizomi 21, % 8,8 olguda görülmektedir. Bir atak geçiren % 75,5 olgu; 2 atak geçiren % 17,5 olgu; 3 atak geçiren % 6,3 ve 4 atak geçiren ise % 1,2 olgu vardır.

Apne olguların % 30'unda; kusma 45; öksürük % 100, hırıltı % 100; dispne % 47,5; burun akıntısı % 87,5; ateş % 85; inleme % 92,5; çekilme % 57,5; farengeal eritem % 100; göz kızarıklığı % 17,5; AOM % 20; kaba solunum sesleri % 91,3; expiriyum % 100; PA AC' de infiltrasyon % 43,8 oranındadır.



Şekil 7: Konjenital kalp hastalıklarının dağılımı



Şekil 8: Fizik Muayene Bulguları

Tablo 9: Nazofarengial Aspiratta RSV'ye Göre Bireysel Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Nazofarengial Aspiratta RSV		P
		Pozitif Ort±SD	Negatif Ort±SD	
●Yaş (ay)		7,89±4,72	7,78±5,52	0,933
♣Kaç kardeş Medyan (%25-%75)		4 (2-6)	3 (2-4)	0,014*
●Yattığı gün		7,57±2,61	6,88±2,27	0,225
		n (%)	n (%)	
◆Cinsiyet	Kadın	17 (% 34,0)	33 (% 66,0)	0,809
	Erkek	11 (% 36,7)	19 (% 63,3)	
◆Dönem	Ocak	14 (%41,2)	20 (% 58,8)	0,258
	Şubat	10 (% 41,7)	14 (% 58,3)	
	Mart	2 (% 14,3)	12 (% 85,7)	
	Nisan	2 (% 25,0)	6 (% 75,0)	
◆Sosyal güvence	Emekli sandığı	3 (% 75,0)	1 (% 25,0)	0,433
	Yeşil kart	11 (% 35,5)	20 (% 64,5)	
	SSK	5 (% 31,3)	11 (% 68,8)	
	Bağkur	1 (% 16,7)	5 (% 83,3)	
	Ücretli	8 (% 34,8)	15 (% 65,2)	
◆Aşılar	Tam	11 (% 36,7)	19 (% 63,3)	0,369
	Eksik	16 (% 38,1)	26 (% 61,9)	
	Hiç yok	1 (% 12,5)	7 (% 87,5)	
◆Akrabalık		8 (% 28,6)	11 (% 21,2)	0,457
◆Ev mülkiyeti kendinin		23 (% 82,1)	37 (% 71,2)	0,279

● Student t test

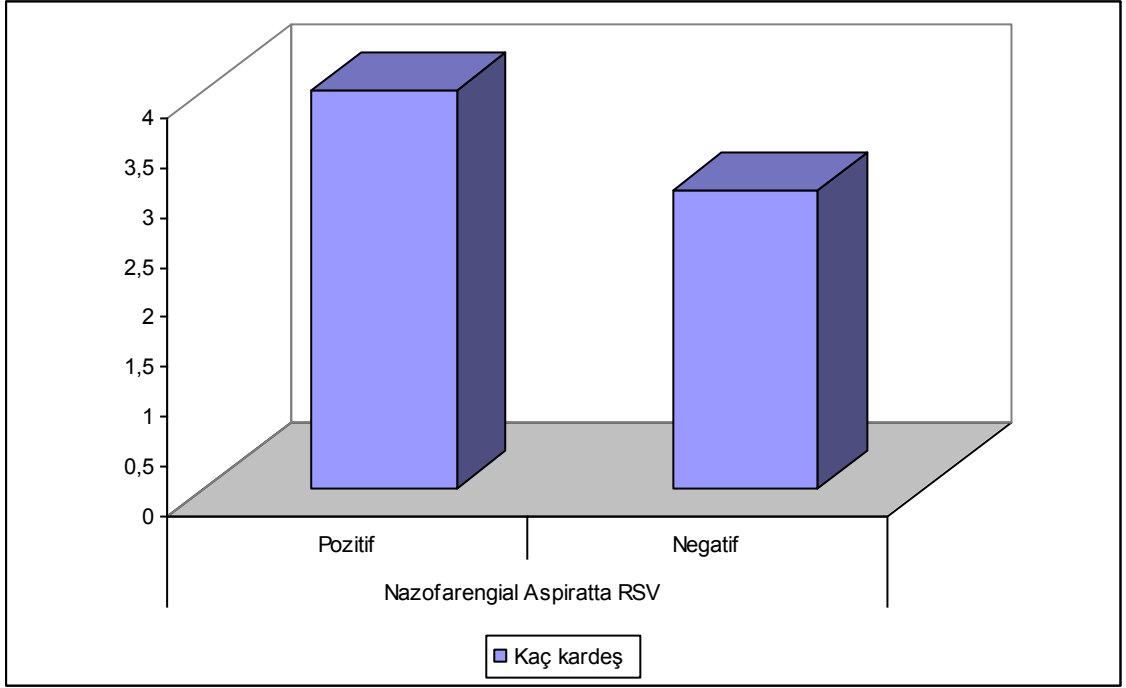
♣ Mann Whitney U test

◆ Ki-kare test

* $p < 0.05$

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliğine göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Nazofarengial aspiratta RSV pozitif olan çocukların sahip oldukları kardeş sayısı, Nazofarengial aspiratta RSV negatif olan çocukların sahip oldukları kardeş sayısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0.05$).



Şekil 9: Nazofarengial Aspiratta RSV'ye Göre Kardeş Sayısı Dağılımı

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliğine göre olguların hastanede yatma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile sosyal güvence arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile aşılama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile akrabalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile ev mülkiyetinin kendilerine ait olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 10: Nazofarengial Aspiratta RSV'ye Göre Anneye İlişkin Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Nazofarengial Aspiratta RSV		<i>p</i>
		Pozitif Ort±SD	Negatif Ort±SD	
● Anne yaş		37,71±7,74	33,88±7,42	0,033*
♣ Anne eğitim (Medyan)		4,35±4,66 (4)	5,50±4,46 (5)	0,215
		n (%)	n (%)	
◆ Anne meslek	Ev hanımı	22 (% 78,6)	42 (% 80,8)	0,253
	Öğretmen	2 (% 7,1)	4 (% 7,7)	
	Yurt çocuğu	2 (% 7,1)	-	
	Memur	2 (% 7,1)	6 (% 11,5)	
◆ Anne sigara kullanımı		15 (% 53,6)	29 (% 55,8)	0,851

● Student t test

♣ Mann Whitney U test

◆ Ki-kare test

* $p < 0.05$

Nazofarengial aspiratta RSV pozitif olan çocukların annelerinin yaş ortalamaları, RSV negatif olan çocukların annelerinin yaş ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0.05$).

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliğine göre annelerinin eğitim süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile annenin mesleği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile annenin sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Tablo 11: Nazofarengial Aspiratta RSV'ye Göre Babaya İlişkin Özelliklerin Değerlendirilmesi

	Nazofarengial Aspiratta RSV		<i>p</i>
	Pozitif Ort±SD	Negatif Ort±SD	
●Baba yaş	43,07±11,15	37,34±7,87	0,009**
◆Baba sigara kullanımı	21 (% 75,0)	36 (% 69,2)	0,587

● Student t test

♣ Mann Whitney U test

◆ Ki-kare test

** $p < 0.01$

Nazofarengial aspiratta RSV pozitif olan çocukların babalarının yaş ortalamaları, RSV negatif olan çocukların babalarının yaş ortalamalarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p < 0.01$).

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile babanın sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Tablo 12:

		Nazofarengial Aspiratta RSV		<i>p</i>
		Pozitif n (%)	Negatif n (%)	
Konjenital Kalp Hastalığı	Yok	18 (% 64,3)	47 (% 90,4)	0,050*
	ASD+VSD	3 (% 10,7)	2 (% 3,8)	
	PDA	4 (% 14,3)	2 (% 3,8)	
	VSD	2 (% 7,1)	-	
	ASD	1 (% 3,6)	1 (% 1,9)	
Down sendromu		4 (% 14,3)	3 (% 5,8)	0,199
Kaçıncı atak	1	17 (% 60,7)	43 (% 82,7)	0,049*
	2	6 (% 21,4)	8 (% 15,4)	
	3	4 (% 14,3)	1 (% 1,9)	
	4	1 (% 3,6)	-	
Apne		9 (% 32,1)	15 (% 28,8)	0,759
Kusma		16 (% 57,1)	20 (% 38,5)	0,109
Öksürük		28 (% 100,0)	52 (% 100,0)	-
Hırıltı		28 (% 100,0)	52 (% 100,0)	-
Dispne		16 (% 57,1)	22 (% 42,3)	0,205
Burun akıntısı		28 (% 100,0)	42 (% 80,8)	0,013*
Morarma		11 (% 39,3)	19 (% 36,5)	0,809
Ateş		28 (% 100,0)	40 (% 76,9)	0,006**
İnleme		28 (% 100,0)	46 (% 88,5)	0,086
Çekilme		16 (% 57,1)	30 (% 57,7)	0,962
Farengial eritem		28 (% 100,0)	52 (% 100,0)	-
Göz kızarıklığı		6 (% 21,4)	8 (% 15,4)	0,497
AOM		8 (% 28,6)	8 (% 15,4)	0,160
Kaba solunum sesleri		28 (% 100)	45 (% 86,5)	0,090
Expirium uzaması		28 (% 100,0)	52 (% 100,0)	-
Akciğer grafisinde infiltrasyon		14 (% 50,0)	21 (% 40,4)	0,408

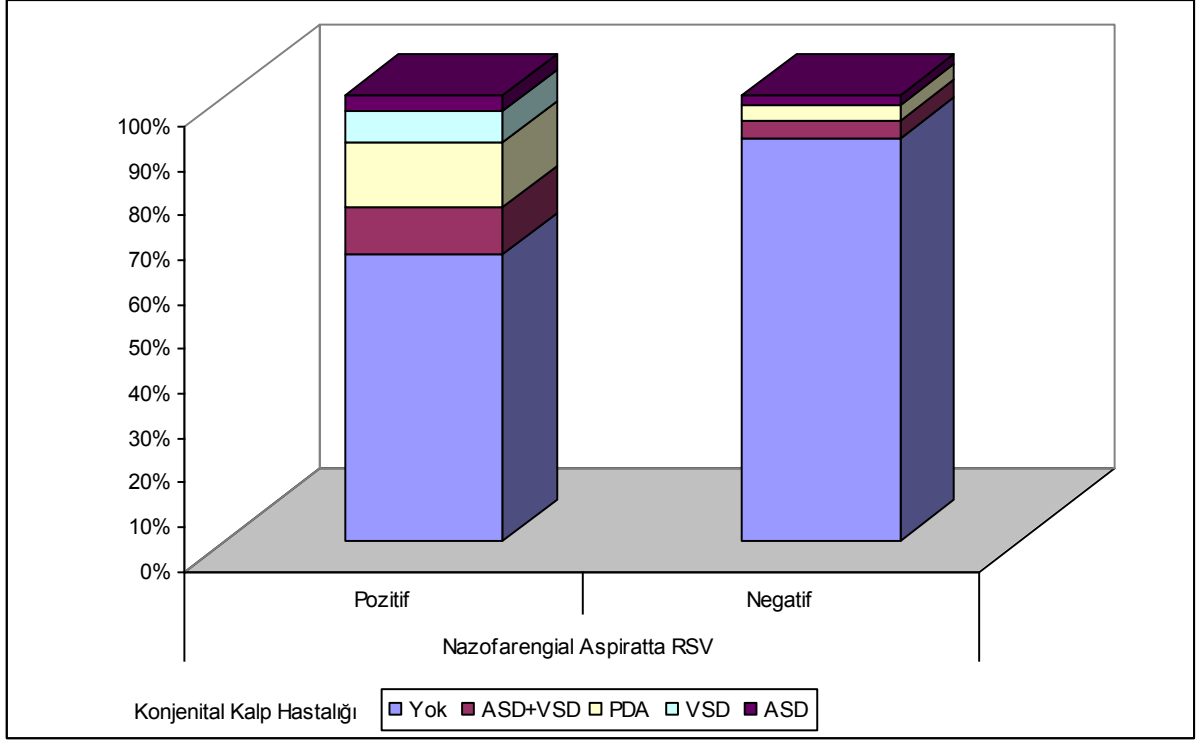
Ki-kare testi

♦ *Fisher's Exact test*

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

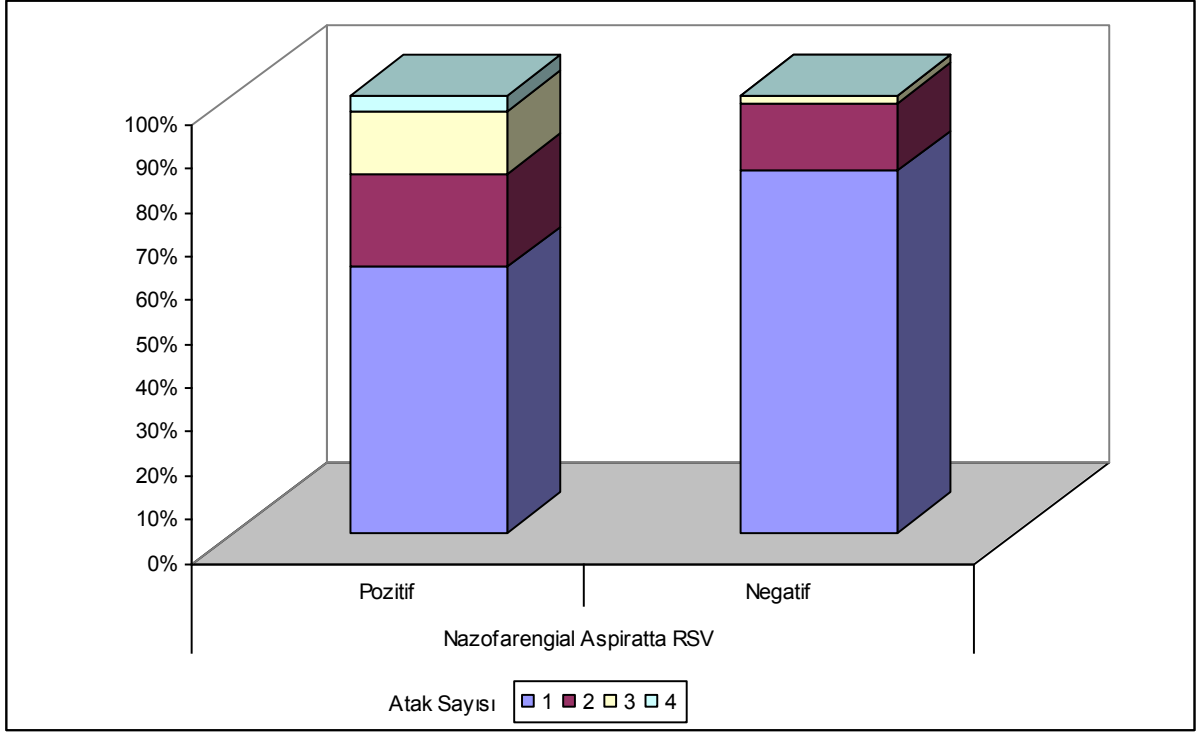
Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile konjenital kalp hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.05$). RSV negatif olgularda konjenital kalp hastalığı görülme oranı (%90,4), RSV pozitif olgularda konjenital kalp hastalığı görülme oranından (%64,3) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 10: Nazofarengial Aspiratta RSV'ye Göre Konjenital Kalp Hastalığı Dağılımı

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile Trizomi 21 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.05$). RSV pozitif olgularda 3 atak görülme oranı (%14,3), RSV negatif olgularda 3 atak görülme oranından (%1,9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. RSV negatif olgularda 1 atak görülme oranı (%82,7), RSV pozitif olgularda 1 atak görülme oranından (%60,7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 11: Nazofarengeal Aspiratta RSV'ye Göre Atak Sayısı Dağılımı

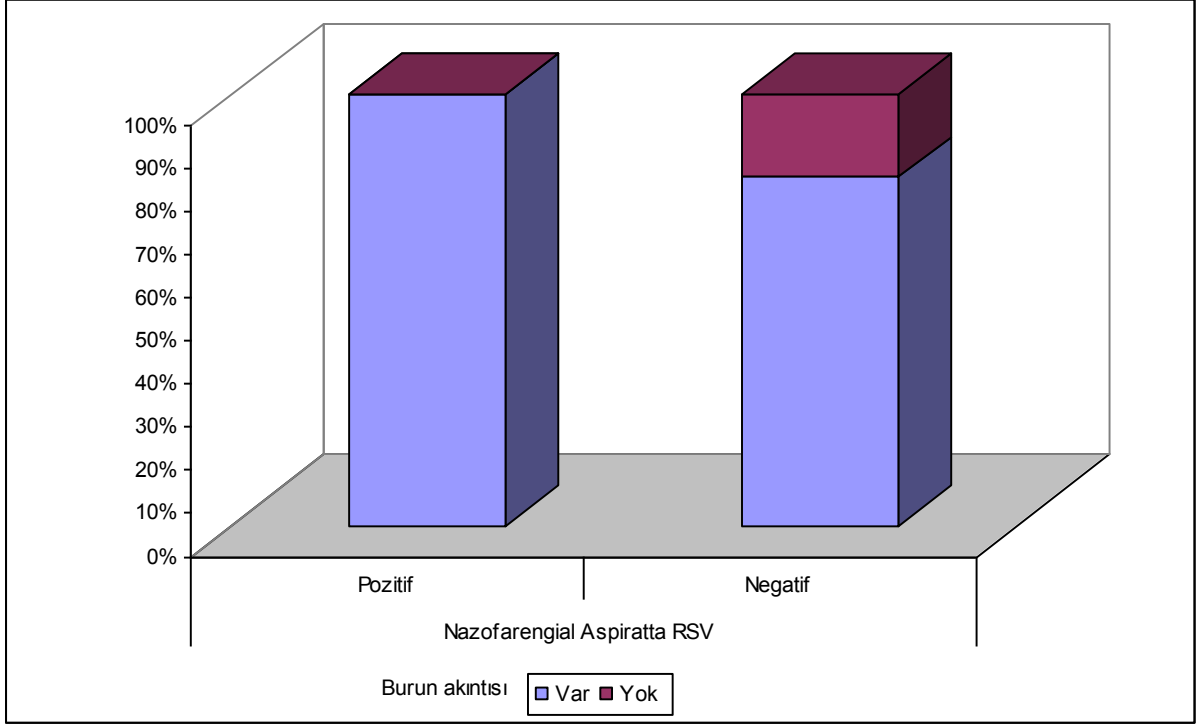
Nazofarengeal aspiratta RSV pozitifliği ile apne arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Nazofarengeal aspiratta RSV pozitifliği ile kusma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tüm çocuklarda öksürük, hırıltı ve farengeal eritem görülmüştür.

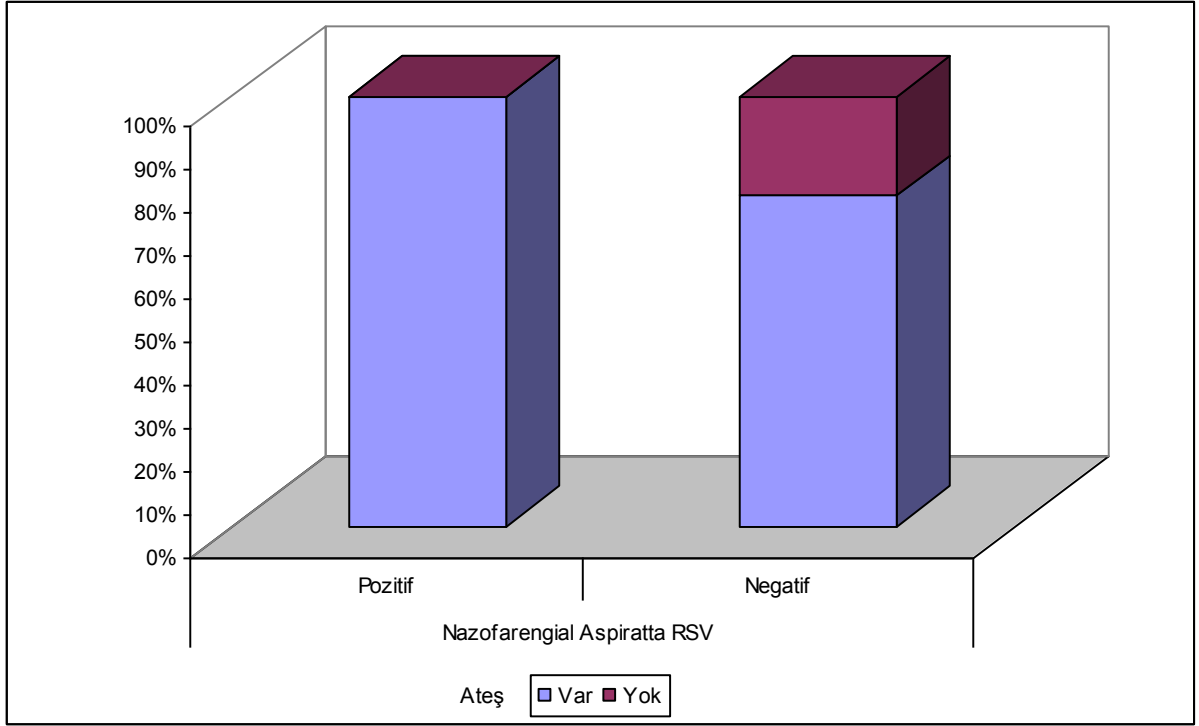
Nazofarengeal aspiratta RSV pozitifliği ile dispne arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Nazofarengeal aspiratta RSV pozitifliği ile burun akıntısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). RSV pozitif olguların tümünde burun akıntısı görülürken, RSV negatif olgularda burun akıntısı görülme oranı %80,8' dir.



Şekil 12: Nazofarengial Aspiratta RSV'ye Göre Burun Akıntısı Dağılımı

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile ateş arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$). RSV pozitif olguların tümünde ateş görülürken, RSV negatif olgularda ateş görülme oranı %76,9' dur.



Şekil 13: Nazofarengial Aspiratta RSV'ye Göre Ateş Dağılımı

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile inleme arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). Anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte RSV pozitif olguların tümünde inleme görülürken, RSV negatif olgularda inleme görülme oranı %88,5' dir.

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile çekilme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile göz kızarıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile AOM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile kaba solunum sesleri arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). Anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte RSV pozitif olguların tümünde kaba solunum sesi görülürken, RSV negatif olgularda kaba solunum sesi görülme oranı %86,5' dir.

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile Akciğer grafisinde infiltrasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 13:

		Nazofarengial Aspiratta RSV		<i>p</i>
		Pozitif Ort±SD	Negatif Ort±SD	
●Hemoglobin		11,13±1,66	11,26±1,77	0,751
●Hemotokrit		33,46±4,84	33,65±5,01	0,871
●Lökosit		14255,35±3217,29	12517,30±4775,37	0,089
●Trombosit		438928,57±110858,24	413634,61±116076,72	0,348
●MVC		74,71±7,43	74,78±6,32	0,963
●RDW		15,67±2,14	15,05±2,15	0,222
●Glukoz		96,71±18,42	99,17±17,19	0,554
●Kreatinin		0,72±0,20	0,71±0,20	0,778
●AST		29,64±12,70	27,82±11,49	0,518
●ALT		29,85±10,39	24,63±10,66	0,038*
●Na		132,00±5,74	132,19±5,77	0,887
●K		3,69±0,49	3,74±0,42	0,679
●CI		111,39±3,82	109,00±14,63	0,399
		n (%)	n (%)	
◆Sedimantasyon	Normal	7 (% 25,0)	15 (% 28,8)	0,697
	Yüksek	21 (% 75,0)	36 (% 69,2)	
	Düşük	-	1 (% 1,9)	
◆CRP	Pozitif	27 (% 96,4)	36 (% 69,2)	0,005**
	Negatif	1 (% 3,6)	1 (% 30,8)	

● *Student t test*

◆ *Ki-kare test*

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliğine göre olguların hemoglobin, hemotokrit, lökosit, trombosit, MCV, RDW ve glukoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliğine göre olguların kreatinin ve AST düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p > 0.05$); Nazofarengial aspiratta RSV pozitif olan çocukların ALT düzeyleri, RSV negatif olan çocukların ALT düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0.05$).

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliğine göre olguların sodyum, potasyum ve klor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile sedimantasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile CRP arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). RSV pozitif olgularda CRP'nin pozitif olma oranı (%96,4), RSV negatif olgularda CRP'nin pozitif olma oranından (%69,2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir.

Tablo 14:

	Nazofarengial Aspiratta RSV		<i>p</i>
	Pozitif	Negatif	
	n (%)	n (%)	
Buhar tedavisi	28 (% 100,0)	52 (% 100,0)	-
Oksijen tedavisi	15 (% 53,6)	25 (% 48,1)	0,639
IV Steroid	7 (% 25,0)	13 (% 25,0)	1,000
Beta 2- agonist inhale tedavisi	28 (% 100,0)	51 (% 100,0)	-

Ki-kare testi

Olguların tümüne buhar tedavisi ve beta 2- agonist inhale tedavisi uygulanmıştır.

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile oksijen tedavisi uygulanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Nazofarengial aspiratta RSV pozitifliği ile IV steroid arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Alt solunum yolu enfeksiyonları, dünyada çocuklar arasında görülen, yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip olan majör enfeksiyonlardan birisidir. Bu enfeksiyonlar, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, özellikle 5 yaş altındaki çocuklarda, her yıl en az 4 milyon çocuğun ölümünden sorumlu tutulmaktadır (39).

Alt solunum yolu enfeksiyonlarının etyolojisinde çoğunlukla viral ajanlar önemli patojen olarak görülmektedir. Viruslar, %20- 45 oranında etken olup, bunlar arasında RSV en sık görülen viral ajandır ve bütün viral enfeksiyonların %45- 83' ünü oluşturmaktadır. Alt solunum yolu enfeksiyonuna yol açan virusların görülme sıklıkları bebeklerde ve erişkinlerde mevsimlere göre de değişiklik gösterir (Tablo 1). RSV' u sırası ile parainfluenza virus, influenza A ve B ile adenovirus gibi diğer viruslar izlemektedir (39).

Alt solunum yolu enfeksiyonuna yol açan 200' ün üzerinde virus serotipinin oluşu, bu tür enfeksiyonlarda viral etyolojik tanının rutin olarak uygulanmasını uzunca süre gereksiz kılmıştır. Bu incelemeler önceleri epidemiyolojik amaçlarla yapılmıştır. Ancak giderek artan sayıda antiviral ajanın solunum sistemi enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanıma girmesi, bu virusların önemli hastane enfeksiyonu etkenleri arasında olduğunun anlaşılması, viral tanının erken konmasının gereksiz antibiyotik kullanımını önleyeceğinin bilinci, diğer virus hastalıklarında olduğu gibi solunum yolu enfeksiyonu etkeni virusların tanısında da hızlı tanı yöntemlerine gereksinimi doğurmuştur. Özellikle bazı antiviral ajanların dar spektrumlu oluşu hızlı identifikasyona ek olarak özgül tanıya da ihtiyacı getirmiştir. Yakın zamanda artması beklenen antivirallerin bu gereksinimi daha da arttıracığı düşünülmektedir. Buna bağlı olarak rutin tanıda viroloji laboratuvarına aktif rol yüklenmiştir

RSV bebek ve küçük çocuklarda bronşiolit ve bronkopnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarının en yaygın nedeni olup genellikle kendliğinden iyileşme göstermekte ve normal bebeklerde nadiren ölüme neden olmaktadır. Ancak konjenital kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, immün yetmezlik, hipoksi, 6 haftalıktan küçük olma ve gestasyonel yaşın 36 haftadan küçük olması gibi risk faktörlerine sahip olan bebek ve çocuklarda ciddi hastalık ve ölüm oranları yükselmektedir (69).

Yüksek riskli bebek ve çocuklarda aerosol olarak ribavirin kullanımının hastalığın ciddiyetini azalttığı bilinmektedir. Bu nedenle RSV enfeksiyonlarının laboratuvar olarak tanısı, bu hastalarda ribavirin tedavisine başlanması ve böylece hastaneden daha çabuk taburcu olmaları, antimikrobiyal ajanların gereksiz kullanımının önlenmesi. RSV' un nazokomiyal yayılımının engellenmesi için enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması bakımından önemlidir.

Konunun önemi nedeniyle dünyada ve ülkemizde yapılmış bir çok çalışma vardır. Forgie ve arkadaşları (108), yaptıkları çalışmada ciddi pnömoni nedeni ile hastaneye yatırılmış 1- 9 yaş arası çocuklarda viral enfeksiyonların %34 oranında olduğunu, %12 ile RSV' un en sık görülen viral ajan olduğunu tespit etmişlerdir.

İsveç' ten Zelaya ve arkadaşları (35), hastanede yatan bir yaş altındaki çocuklarda bronşiolitin predominant nedeninin RSV olduğunu bulmuşlar, bronşiolitli olguların %75' inde nazofaringeal hücrelerde virusu göstermişlerdir.

Yine İsveç' ten Eriksson ve arkadaşları (17) Alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmekte olan 3 yaşın altındaki 135 çocuğun %66' sında direkt immunofloresan testi ile RSV enfeksiyonu saptamışlardır. Bunlardan %0.6' sına hastane kaynaklı enfeksiyon tanısı koymuşlardır.

Korppi ve arkadaşları (9), yaptıkları çalışmada, 2 yaşın altındaki bronşiolitli çocukların nazofarengal aspiratlarında radyoimmunoassay veya serumlarında kompleman fiksasyon yöntemiyle vakaların %51' inde viral enfeksiyonları tesbit etmişlerdir ve %38,1' inde etkenin RSV olduğunu göstermişlerdir.

Saijo ve arkadaşları (6) Japonya' da yaptıkları epidemiyolojik bir çalışmada alt solunum yolu enfeksiyonlarının %28,9' una RSV' nin neden olduğunu göstermişlerdir.

Dereli ve arkadaşları (18), ülkemizde yürüttükleri bir çalışmada, alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda doku kültürü ve direkt floresan antikor yöntemi ile RSV enfeksiyonu %29,2 oranında saptanmıştır.

Kocabeyoğlu ve arkadaşları (34), yurdumuzda RSV enfeksiyonlarının boyutlarını ortaya koymak amacı ile 181 sağlıklı kişiden sağladıkları serum örneklerinde %25 oranında RSV antikorlarını pozitif bulmuşlardır.

Yarkın ve arkadaşları (39), çukurova bölgesinde 5 yaş altında ASYE tanısı konan 81 çocukta enzim immunoassay yöntemi kullanılarak RSV sıklığını %36 olarak bulmuşlardır.

Özacar ve arkadaşları (31), ASYE nedeni ile hastaneye yatırılan 2- 24 ay arası 55 çocukta (Aralık 1994- Nisan 1995) enzim fluorescent immunoassay yöntemi ile %36,4 oranında RSV antijen pozitifliği bulmuşlardır ve RSV' un hastane tedavisi gerektiren Alt solunum yolu enfeksiyonlarında önemli bir etken olduğunu bildirilmiştir

Sayiner ve arkadaşları (29), akut bronşiolit tanısı ile hastaneye yatırılan 3 yaşın altındaki 41 olgunun %21,9' unda direkt floresan antikor ile RSV antijeni tespit etmişlerdir.

Özsan ve arkadaşları (27), ASYE olan 0- 1 yaş grubu 42 bebeğin 13' ünde (%30,9) EIA yöntemi ile RSV antijeni pozitif olarak bulmuşlardır.

Bizim yaptığımız çalışmamıza hastanede yatan 0- 24 ay arası ve bronşiolit tanısı alan 80 hastayı ele aldık ve alınan nazofarengal sürüntü örneklerinden EIA yöntemi ile **RSV sıklığını % 35** olarak bulduk. **Üst solunum yollarından virus izolasyonunun yeni enfeksiyonu gösterdiği ve bu bölgeden virus atılımının genellikle hastalık başladıktan en çok 10- 14 gün sonraya kadar devam ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda Özacar ve arkadaşları (31) gibi kontrol grubu kullanılmamıştır.** Yukarıda yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığı zaman; Kocabeyoğlu ve arkadaşları 1992 yılında yaptıkları çalışmada RSV sıklığını %25 olarak bulmuşlardır, bizim yaptığımız çalışmadan daha düşük çıkmasının en büyük nedeni ise yaş grubunun 12- 35 yaş arasında seçilmiş olmasıdır, çünkü yaş ilerledikçe özellikle 5 yaş üzeri RSV sıklığında belirgin bir azalmanın olduğu saptanmıştır. İsveç’ te yapılan her 2 çalışmada ise Zelaya ve arkadaşlarının RSV sıklığını %75, Eriksson ve arkadaşlarının ise bu oranı %66 gibi yüksek bir oranda görülmesi, İsveç’ te bu durumun ülkemizdekinden daha yüksek görülmesi durumun önemini göstermektedir. Forgie ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptıkları çalışmayla uyumlu (%34) sonuçlar elde edildiği görülmüştür. 1995 yılında Yarkin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya ise yakın bir sıklık (%36) bulunmuştur. 1996 yılında Özacar ve arkadaşlarının ülkemizde yapılan çalışmaya da benzer sıklık (%36,4) saptanmıştır. 1997 yılında Sayiner ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise direkt floresan antikor ile daha az (%21,9) sıklıkta bulunmuş olup, bunun ise çalışma yönteminin farklılığı ve olgu sayısının çok az sayıda (41 olgu) olması daha az bir sıklıkta çıkmasında etken olmuş olabilir. 1998 yılında ise Özsan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada %30,9 bulunmuş bu çalışmada da olgu sayıları bizim yaptığımız çalışmadan az olduğundan sıklık az bulunmuş olabilir.

Hollanda’ da Brandenburg ve arkadaşları (9), RSV enfeksiyonu şüpheli hepsi de 6 aylıktan küçük 38 çocuğun %84,2’ sinde direkt immunofloresan testi ile virüsü izole etmişlerdir. Bu oran bizim yaptığımız çalışmadan çok yüksek oranda bir sıklıkta sonuçlanmıştır. Bunun da nedeni hem yaş grubu olarak 6 aydan küçük hastaları dahil etmeleri, hem de şüpheli olarak seçtikleri bebekleri çalışmaya almaları olabilir.

RSV, bazen çok ciddi klinik tablolara yol açarak hayatı tehdit eder. ABD’ de (Oklahomo’ da) Subbarao ve arkadaşlarınca (4) yapılan ciddi alt solunum yolları enfeksiyonu bulunan 2415 vakalık çok geniş çaplı bir araştırmada %27,5 vakada RSV pozitif bulunmuştur.

RSV negatif olan olgularımızda hastaların kliniğine bakılarak her ne kadar gösterememiş olsak da, etkenin viral olduğunu düşünmekteyiz. Literatür bilgileri ve mevsimsel

özellikler göz önüne alındığında bu muhtemel viral etkenlerin RSV' den sonra sıkça görülen parainfluenzavirus, adenovirus veya rinovirus olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, RSV sıklık oranının literatürde belirtilen 2 yaş altı bronşiolitli bebeklerin RSV pozitiflik oranına benzer sonuçlandığı görüldü. Elde ettiğimiz pozitiflik oranının literatür sonuçları ile benzerlik göstermesinden yola çıkarak, kullandığımız yöntemin güvenilirliğini ve hastanemiz şartlarında rutin olarak kullanılabileceği gösterildi.

RSV enfeksiyonları, kız ve erkeklerde yaklaşık olarak eşit oranlarda görülmektedir ancak erkek çocuklarda enfeksiyon daha ağır ve morbid gözükmektedir (23). Bizim çalışmamızda 1 / 3 (%37,5) erkek, 2 / 3 (%62,5) oranında da kız bulunmuştur. RSV pozitifliği ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Zelaya ve arkadaşlarının (35) yaptıkları çalışmada; erkek çocukların %66' sını ile kız çocuklarının %55' i enfekte idi.

Hastalarımızın aşılama durumu ise ülkemizin ve gelişmekte olan ülkelerin durumunu çok vahim olarak göstermektedir. Hastalarımızın 1 / 3' ünün aşılması tam olmakla beraber yarısından fazlası eksik aşılama, % 10' unda ise hiç aşılama olmamıştır ancak RSV pozitifliği ile aşılama arasında herhangi bir ilişki saptayamadık. Aşılama durumunun enfeksiyon hastalıkları özellikle viral enfeksiyonlar ve yayılımı açısından anlam ifade edebilir.

Dönem itibarıyla ocak ayından nisan ayına geldikçe çalışmamızda da gözükmeyle beraber RSV sıklığında azalmalar görülmektedir. RSV enfeksiyonların çoğunluğu çalışmamızda %42 ile ocak ayında gözükmüş, nisan ayında ise RSV lilerin ancak %10'u görülmüştür. RSV' un mevsimsel paterni özellik taşır. Her yıl belirli dönemde salgın oluşturmakla karakterize tek virustur. İngiltere ve ABD' de salgın Ocak ve Mart arasında yer alır. Bu dönemlerde hastanelere alt solunum yolu enfeksiyonu ile başvuranların sayısında artış olur. Ilıman iklimli bölgelerde olgu sayısının maksimuma ulaştığı dönem genellikle Aralık ve Nisan ayları arasındadır. Bu dönem, tropikal bölgelerde Haziran ve Aralık ayları arasındaki yağışlı dönemde yer alır. Çalışmamızın ilk dönem verilerine göre RSV ile enfeksiyon Ocak-Nisan ayları arasında görülmektedir. Görülüyor ki bizim çalışmamızda Ocak ve Şubat ayında RSV enfeksiyonları pik yaparak dünyanın diğer bölgelerinde bulunan sonuçlara uygunluk göstermektedir.

Özellikle odun sobalarının bronşiolit gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir. İstanbul ve çevresinde yaşayan ailelerin ısınma amacıyla kullandıkları sobalar genelde kömür sobaları olduğundan veya çoğunlukla son 10 yılda hızla doğalgazla ısınmaya geçildiğinden olacak ki bunu çalışmamıza eklemedik.

Anne sütü kullanımı hastalarımızda anlamlı derecede düşük bulunmakla beraber RSV pozitif olan grup broniolitli hastalarda anlamlı bir fark bulamadık. Genel olarak broniolitli hasta grubumuzda anne sütünün kullanımının düşük bulunması anne sütünün enfeksiyonlardan özellikle viral enfeksiyonlardan korunma ve immünite için gerekliliğini göstermiştir. TNSA-2003 verilerine göre ülkemizde emzirme süresi, 0- 3 aylık dönemde %95, 4- 6 ayda ise kullanım %85' e, 6- 12 ayda anne sütü kullanımı %67' lere gerilemektedir. Emzirme süreleri uzun olmasına karşın ek besinlere ve suya 6 aydan önce veya çok geç balaması sorun oluşturmakta ve beslenme yetersizliğine yol açmaktadır (21). Çalışmamızla uyumlu bir şekilde kontrol grubumuzun anne sütü kullanması çocuğun immün sistemini gelitirmi ve enfeksiyonlardan korunmasını sağlamıştır. Yapılan çalışmalarda anne sütünün çocuğu ishal, ASYE, otit, malarya ve çeşitli enfeksiyonlardan koruduğu gösterilmiştir (23, 42, 51).

Çalışma grubumuzun çoğu yaklaşık %40' ı Yeşil Kartlı idi, yaklaşık %30' unun ise herhangi bir sosyal güvencesi yoktu. Yani bronşiolit nedeniyle çalışmamıza dahil olan hasta grubunun yarısına yakının sosyoekonomik gücü azdı. Broniolit' te zaten sosyoekonomik durum ve buna bağlı olarak beslenme durumu ASYE için DSÖ tarafından birer risk kabul edilmiş olup buda çalışmamızı desteklemektedir.

Çalışmamızda kardeş sayılarının RSV pozitif ve negatif grup arasında anlamlı fark bulundu. RSV pozitif olan bronşiolit grubunda kardeş sayıları anlamlı olarak yüksek bulduk. TNSA- 2003 verilerine göre ebeveynleri eklediğimizde ülkemizde ortalama hane halkını 4.1, kadınların doğurganlık oranının ise 2,2' lere düştüğü, bu oranın İstanbul ilinde 1,8' lere düştüğü bulunmuş (21) olup bu oranlar çalışmamızla uyum göstermektedir.

Çalışmamıza giren hasta grubunun yaklaşık %18' i konjenital kalp hastalığı mevcuttu. Çalışmamızda RSV pozitif hastalarımızda konjenital kalp hastalığı görülme olasılığı anlamlı derecede yüksek bulundu, yatış süreleri ve enfeksiyon ağırlığı konjenital kalp hastalığı olan grupta daha yüksek bulundu. Özellikle sol- sağ antlı konjenital kalp hastalıklarında pulmoner kan akımının fazlalığı ve pulmoner hipertansiyon şiddetli hastalıktan sorumludur. Buda çalışmamızla uyumlu olarak yapılan çalışmalarda Konjenital kalp hastalığının RSV pozitif bronşiolit açısından risk faktörü olduğu grlmtir.

Çalışmamıza giren hastaların %8' inin Trizomi 21 sendromu mevcut idi. Trizomi 21' li hastalarda bronşiolit daha ağır ve yatış süresi daha uzun idi. İmmün sistem eksikliği olan hastalarda enfeksiyon daha sık olmakla beraber tedavisi de daha uzun sürmektedir. İmmün yetmezliği olanlardan şiddetli hastalığın nedeni ise hastalığı sınırlayacak immünolojik mekanizmaların yetersizliğidir. Primer ve sekonder bağışıklık yetersizliği olanlarda olduğu gibi, sağlıklı kişilerde de birden fazla virusun aynı anda etken olduğu akut mikst enfeksiyonlar

görülebilmektedir. Solunum yolu enfeksiyonu etkeni viruslar da bu tür enfeksiyonlara yol açabilirler. Birden fazla virusun etken olduğu bu tür enfeksiyonlarda en sık karşılaşılan etken RSV ve en sık birlikte etken olduğu virus ise influenza virusudur.

Bizim çalışmamızda bronşiolitli hastaların atak sayısını baktığımız zamanda RSV pozitif olan hastalarımızda anlamlı olarak daha fazla atak sayısı görülmüştür. Buda RSV pozitif hastaların atak sayısının fazla olması yapılan çalışmalarla uyumlu bir şekilde görülmüştür.

Çalışmamıza katılan bronşiolitli hastaların %2,5' u ileri derecede prematüre doğmuş (28- 32 hafta), yaklaşık %20' si ise prematüre (32- 36 hafta) doğmuş olup bunların hepsi RSV pozitif bronşiolit grubumuza girmiştir. Buda bize gösteriyor ki prematüre doğumlarda RSV enfeksiyonları daha sık olarak gözükmekte olup bunun nedeninin hem anormal hava yolları hem de maternal nötralizan antikor titresinin düşüklüğü veya tam yokluğu şiddetli hastalıktan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Hastalarımızın annelerinin ortalama yaşı 35 olup, doğum yaşının ileri olması enfeksiyonlar açısından risk faktörü olabilir. Anne yaşının ileri yaş grubu olması ve kardeş sayılarının çok olması ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerin önemli sorunlarından.

Hastalarımızın annelerinin sigara içme oranı %55, babalarının sigara içme oranı ise %70' in üzerinde bulunmuştur. Ancak her iki grup arasında bu anlamda herhangi bir fark bulamadık. Ancak sigara dumanına maruziyetin bebeklerde üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, otitis media ve astım riskini arttırdığı iyi bilinmektedir. TNSA- 2003 verilerine göre ülkemizde son 10 yılda sigara içen kadın oranı %18' lerden %28' lere çıkmıştır (21). Çalışmamızda bu verilerden daha yüksek oranda sigara içme yüzdesi gerçeğiyle karşı karşıya kaldık. Bebeklerin oksijen gereksinimini etkileyen ev içinde sigara içilmesi konusunda ailelerin uyarılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamıza katılan hastalarımızın annelerinin eğitim düzeyi ortalama 5 yıl ve yaklaşık 1 / 3' ü okuma- yazma bilmiyordu. Hastalarımızın annelerinin eğitim düzeyi düşük bulduk, bu da bronşiolit ile eğitim düzeyi ve buna bağlı olarak bilinçli beslenme ve bakımın önemli olacağını düşündürmektedir.

RSV pozitif olgularla, RSV negatif olgular arasında ALT düzeyleri arasında anlamlı derecede fark bulduk. RSV pozitif olgularımızda serum ALT düzeylerini daha yüksek bulduk. Buda acaba RSV enfeksiyonlarının karaciğere olan etkilerini göstermektedir. Daha ileri çalışmalarda RSV nin karaciğere olan etkilerini araştırmak gerekir.

RSV pozitif olgularla, negatif olgular arasında CRP pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. RSV pozitif olgularda CRP yüksekliği daha yüksek bulundu. Buda RSV enfeksiyonlarında akut faz reaktanlarının yüksekliğini desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda RSV pozitif olguların hepsinde ateş vardı, RSV negatiflerin ise %76' sında ateş vardı. Her iki grup arasında anlamlı derecede fark vardı. Buda yapılan çalışmalarda RSV enfeksiyonlarda subfebril ateşin çoğunda olduğunu destekleyen bir çalışmadır.

Her yıl çok sayıda çocuk RSV enfeksiyonu nedeni ile hastaneye yatırılmaktadır. ABD' de bu sayı her yıl yaklaşık olarak 91.000' ni bulmaktadır ve RSV enfeksiyonu nedeni ile hastaneye yatırılan çocuklar için bir yılda yaklaşık 300 milyon dolar harcama yapılmaktadır (57). Viral solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinin hızlı tanısının maliyet yarar analizleri yapıldığında, solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında hızlı testlerin virüsleri saptamada kullanılmalarının pek çok açıdan yararlı olduğu saptanmıştır. Virüslerin hızlı tanısı; gereksiz antibiyotik kullanımı ve bu suretle antibiyotiklere karşı dirençli bakterilerin gelişimini önlemekte, doğru tanı ile uygun tedaviyi yönlendirerek hastaların hastanede kalış sürelerini kısaltmaktadır (46). RSV tanısı konulan hastaların tek kişilik odalara alınması, hastalara belirli bir grup hemşirenin bakması, hastalarla temastan önce ve sonra ellerin yıkanması, önlük, eldiven, gözlük, koruyucu maske kullanımının yaygınlaştırılması ve ziyaretçi giriş çıkışlarının kısıtlanması gibi basit önlemlerle yayılım önenebilir. En önemli ve basit önlem ellerin yıkanmasıdır.

Türkiye' de İstanbul ili Bakırköy civarında yapmış olduğumuz çalışma, bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarla (39, 37, 35, 34, 31, 29, 27) benzer sonuçlar elde edilmiştir. Biz çalışmamızda RSV sıklığını %35 olarak bulduk, ancak çalışmamızda antiviral tedavi vermedik. Belki bundan sonraki çalışma daha yüksek sayıda çalışma grubuyla bronşiolit nedeniyle yatan hastaların RSV pozitif olanlarına belki de antiviral tedavi vererek yatış süresini ne kadar kısaltabileceğimizi, enfeksiyonun yayılımını önlemek için önemli olacaktır. Viral enfeksiyonlarda hızlı tanı, gerekli enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması ve antiviral kemoterapi için büyük önem taşımaktadır (2).

ÖZET

Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları genel çocuk polikliniği ve acil çocuk polikliniğine başvuran 0- 24 ay arası Bronşiolit tanısı alan ve ayaktan tedavi edilemeyip Süt Çocuğu Kliniğine yatışı uygun görülen 80 hasta çalışmaya alındı.

Olgu grubumuzun yaş ortalaması 7,8 ay idi. Bu vakaların %62,5' u kız, %37,5' u erkek idi. Ancak nazofarengeal aspiratta RSV pozitif olgular ile negatif olgular arasında ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark bulamadık ($p > 0.005$).

Çalışmamıza katılan olguların kardeş sayılarının ortalaması 3.3, ortalama yatış süresi ise 7.1 olarak saptandı. Nazofarengeal aspiratta RSV pozitif olan olgular ile negatif olgular arasında ortalama yatış süreleri arasında fark bulamadık ($p > 0.005$), ancak ortalama kardeş sayıları açısından anlamlı bir fark bulduk ($p < 0.01$). RSV pozitif olgularda ortalama kardeş sayısı, negatif olgulara oranla yüksek bulduk.

Çalışmamıza katılan olguları Ocak ile Nisan ayları arasında araştırdığımızda, bronşiolit olgularının %42,5 ile Ocak ayında pik yaptığını ve bu artışın Nisan ayına doğru gittikçe düzenli bir şekilde azalma gösterdiğini belirledik. Ancak nazofarengeal aspiratta RSV pozitif bulunan olgular ile negatif olgular arasında dönemsel açıdan fark bulamadık ($p > 0.005$).

Vakalarımızın sosyal güvencesinin önemli bir kısmı %38,8 ile Yeşil Kart olarak saptadık. İkinci önemli bir kısmı hiçbir sosyal güvencesi olmayan %28,7 ile ücretli hastalardı. Ancak nazofarengeal aspiratta RSV pozitif bulunan olgular ile negatif olgular arasında sosyal güvenceleri açısından fark bulamadık ($p > 0.005$).

Çalışmamızdaki olguların %37,5' u aşılarını tam olarak yaptırmış, %52,5' u ise aşılarının birkaçını veya eksik yaptırmış, %10 ise aşılarını hiç yaptırmamış. Ancak nazofarengeal aspiratta RSV pozitif bulunan olgular ile negatif olgular arasında aşılama oranı açısından fark bulamadık ($p > 0.005$).

Çalışmamıza giren olguların ebeveynlerinin %23,8' inde akraba evliliği mevcutken, %76,3' ünde akrabalık yoktu. Ancak nazofarengeal aspiratta RSV pozitif bulunan olgular ile negatif olgular arasında akraba evliliği açısından fark bulamadık ($p > 0.005$).

Olgu grubumuzdaki ailelerinin %75' inin evleri kendilerine aitken, %25' inin ise evleri kendilerinin değil kiracı durumundaydılar. Ancak nazofarengeal aspiratta RSV pozitif bulunan olgular ile negatif olgular arasında ev sahibi olma açısından fark bulamadık ($p > 0.005$).

Çalışmamıza katılan olguların %77,5 'unun gebelik haftası term (36- 40 hafta arası), %21,3' ü preterm (36 hafta altı), %1,3' ü ise postterm (40 hafta üzeri) idi. Ancak

nazofarengal aspiratta RSV pozitif bulunan olgular ile negatif olgular arasında gebelik haftaları açısından fark bulamadık ($p > 0.005$).

Olgu grubumuzdaki annelerin ortalama yaşı 35, ortalama eğitim süresi ise 5 yıl olarak bulundu. Annelerin % 80 gibi büyük bir kısmı ev hanımı, %55 i ise aktif olarak sigara içiyordu. Nazofarengal aspiratta RSV pozitif bulunan olgular ile negatif olgular arasında annelerinin ortalama eğitim süresi, meslekleri ve sigara içilmesi açısından fark bulamadık ($p > 0.005$). Ancak RSV pozitif olgularda ortalama anne yaşını daha yüksek olarak bulduk ($p < 0.01$).

Olgu grubumuzdaki babaların ortalama yaşı 39 ve %71' i ise aktif olarak sigara içiyordu. Nazofarengal aspiratta RSV pozitif bulunan olgular ile negatif olgular arasında babalarının sigara içilmesi açısından fark bulamadık ($p > 0.005$). Ancak RSV pozitif olgularda ortalama baba yaşını daha yüksek olarak bulduk ($p < 0.01$).

Vakalarımızın %81,3' ünde konjenital kalp hastalığı yoktu, %18,7' sinde ise belirgin bir konjenital kalp hastalığı mevcut idi. Vakaların % 8' inde Trizomi 21 sendromu bulunmakta idi. Nazofarengal aspiratta RSV pozitif bulunan olgular ile negatif olgular arasında Konjenital kalp hastalığı bulunması açısından fark vardı ($p < 0.01$). RSV pozitif olgularda Konjenital kalp hastalığı anlamlı derecede daha yüksek olarak saptadık. Ancak Trizomi 21 sendromu açısından her iki grup arasında fark bulamadık.

Olgu grubumuzun %76' si ilk atak, %17' si ikinci atak, %6' si üçüncü atak, %1' ü ise dördüncü atak olarak servisimize yatışını yaptık. Nazofarengal aspiratta RSV pozitif bulunan olgularla negatif olgular arasında atak sayıları açısından fark saptadık ($p < 0.01$). RSV pozitif olgularda atak sayısını anlamlı derecede daha yüksek oranda bulduk.

Olgu grubumuzun Fizik Muayene bulgularından öksürük, hırıltı ve farengal eritem %100, apne %30, kusma %45, dispne %47, burun akıntısı %87, ateş %85, inleme %92, çekilme %57, göz kızarıklığı %17, akut otitis media %20, kaba solunum sesleri %91, expiryum uzunluğu ise olguların %100' ünde mevcut idi. Olguların %44' ünün Akciğer grafisinde infiltrasyon vardı. Vakalarımızın tamamına beta 2- agonist inhale ve buhar tedavisi, %44' üne ilave antibiyoterapi tedavisini uyguladık. Nazofarengal aspiratta RSV pozitif bulunan olgular ile negatif olgular arasında öksürük, hırıltı, farengal eritem, apne, kusma, dispne, inleme, çekilme, göz kızarıklığı, akut otitis media, kaba solunum sesleri, expiryum uzunluğu bulunması ve uygulanan tedaviler açısından fark bulamadık ($p > 0.005$). Nazofarengal aspiratta RSV pozitifliği ile burun akıntısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptadık ($p < 0.05$). RSV pozitif olguların tümünde burun akıntısı ve ateş görülürken, RSV negatif olgularda burun akıntısı görülme oranı % 80, ateş görülme oranını %77 olarak bulduk.

Vakalarımızın %35' inin nazofarengal aspiratında RSV pozitif, %65' inde RSV negatif olarak saptadık.

Çalışmamıza katılan hastalardan RSV pozitif ve negatif olan iki grup arasında laboratuvar bulguları açısından değerlendirdiğimizde RSV pozitif olgularda ALT yüksekliği, CRP yüksekliği anlamı derecede yüksek bulduk ($p < 0.01$), diğer laboratuvar bulguları açısından ise anlamlı bir fark bulamadık ($p > 0.005$).

Bu sonuçlar ile bronşiolit geçiren hastalardan mutlaka RSV pozitif olgularının saptanmasını ve buna yönelik etkili takip ve tedavilerinin düzenlenmesi gerçeğini ortaya çıkardık. Ancak ülkemiz için daha yüksek sayıda hasta grubuyla belkide RSV pozitif saptanan bronşiolitli belirli hasta grubuna antiviral tedavi verilerek gözlenecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Yaptığımız çalışma gösterdi ki; hastalardan alınan nazofarengeal aspiratlardan yapılan örneklemelerde RSV pozitif olguların saptanmasıyla, enfeksiyonun yayılımı, takibi ve tedavisi açısından önem arz etmektedir. Özellikle ülkemizde ve gelişmekte olan ülkeler için ciddi bir problem olan enfeksiyonlar arasında alt solunum yolu enfeksiyonu ilk sırada yer almaktadır.

Ülkemiz için ciddi bir sorun teşkil eden Alt solunum yolu enfeksiyonu sosyoekonomik düzeyin yükseltilmesi, hijyenin artırılması, çevresel faktörlerin iyileştirilmesiyle ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan bu tür hastalıklar azaltılabilmektedir.

İlerde ülkemizde yapılacak daha kapsamlı çalışmalarla, RSV pozitif belirlenen vakalara belkide antiviral tedavi ve uygun adjuvan tedaviler eklenerek enfeksiyonun yayılımı önlenebilecek ve morbidite ve hastanede yatış süreleri kısılacaktır.

Sonuç olarak; biz bronşiolitlerde RSV pozitiflik oranını %35 olarak saptadık ve klinik özelliklerini araştırdık.

FORM EK

ADI SOYADI:.....CİNSİYET:.....
TANI:.....PROTOKOL NO:.....
ADRES:.....TELEFON:.....
YAŞ:.....SOSYAL GÜVENCE:.....
ANNE EĞİTİM DÜZEYİ:.....MESLEK:.....YAŞ:.....KİLO:.....
KARDEŞ SAYILARI:.....YAŞLARI:.....KAÇINCI ÇOCUK:.....
YATIŞ TARİHİ:.....ÇIKIŞ TARİHİ:.....KAÇ GÜN YATTIĞI:.....
DOĞUM TARTISI:.....gr BOY:.....cm BAŞ ÇEVRESİ:.....cm
PERSANTİL:.....PERSANTİL:.....PERSANTİL:.....
GEBELİK HAFTASI:.....hafta KAÇINCI ATAK:.....
YATIŞ TARTISI:.....gr BOY:.....cm BAŞ ÇEVRESİ:.....cm
PERSANTİL:.....PERSANTİL:.....PERSANTİL:.....
BESLENME:.....ÖN FONTANEL:.....cm
ANNE SİGARA:..... BABA SİGARA:.....EV KİRA MI:.....
AKRABA EVLİLİĞİ:..... D-VİT:.....DEMİR:.....
ŞİKAYET:.....
FİZİK MUAYENE BULGULARI:.....

GÜN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
İNLEME										
ÇEKİLME										
DSS										
ATEŞ										
KTA										
HIRILTI										
RSV POZİTİFLİĞİ										
ALDIĞI TEDAVİ										
HEMOGRAM										
BİYOKİMYA										

KAYNAKLAR

1. Collins P L, Chanock R M, McIntosh K: Parainfluenza viruses, "Fields B N, Knipe D M, Howley P M (eds.): Fields Virology" kitabında, s.1205, Lipponcott-Raven Publishers, Philadelphia (1996).
2. Collins P L, Chanock R M, McIntosh K: Parainfluenza viruses, "Fields B N, Knipe D M, Howley P M (eds.): Fields Virology" kitabında, s.1313, Lipponcott-Raven Publishers, Philadelphia (1996).
3. Hall C B, Mccarthy C A: Respiratory syncytial virus, "Mandell G L, Bennet J E, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases" kitabında, s. 1501, Churchill Livingstone, New York (1995).
4. Subbaros EK, Griffis J, Woner JL: Detection of multiple viral agents in nasophoren-Geoil specimens yielding RSV. An ossestment of diagnostic strategy and clinicol significance. Droyno. Microbiol infect Dis: Jul- Aug 12 (4) p: 327- 332 (1994).
5. Murphy B R, Webster R G: Orthomyxoviruses, "Fields B N, Knipe D M, Howley P M (eds.): Fields Virology" kitabında, s.1397, Lipponcott-Raven Publishers; Philadelphia (1996).
6. Saijo M, Ishii T, Kokubo M, Takimoto M, Takahashi Y. Respiratory syncytial virus İnfection in lower respiratory tract and asthma attack in hospitalized children in North Hokkaido, Japan. Acta Paediatr Jpn. 35: 233- 237 (1998).
7. Krilov L R, marcoux L, Isenberg H D: Comparison of three enzyme-linked immunosorbent assays and a direct fluorescent-antibody test for detection of respiratory syncytial virus antigen, J Clin Microbiol, 26: 377(1998).
8. Miller H, Milk R, Diaz-Mitoma F: Comparison of the VIDAS RSV and Abbott testpack RSV with direct immunofluorescence for detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates, J Clin Microbiol 31: 1336 (1993).
9. Korppi M, Reijonen T, Poysa L, Remes K. Anti- inflammatory Therapy Reduces Wheezing After Bronchiolitis. Am J Dis Child. 147 (6). 628- 631 (1997).
10. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH: Outpatient assesmant of infants with brocgiolitis Am J dis Child 145: 151- 155, 1995.
11. WHO Acute Respiratory İnfections. Document WHO/ARI/90.17:1 (1990).
12. DSÖ: Integrated Management of Childhood İllness (2003). <http://www.who.int/child-adolescent-health>

13. Toraksderneği çocukluk çağında TKP tanı ve tedavi rehberi (2002) www.toraks.org
14. T.C Hükümeti- UNICEF 2001- 2005 işbirliği programı. Türkiye’ de çocuk ve kadınların durumu raporu. 85- 103: Aralık 2003.
15. Orenstein DM. Bronchiolitis: behrman RE Kliegman RM, Arvin AM. Nelson Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Company, Philadelphia; 1211-1213 (1996).
16. Brandenburg AH, Groen J, Van Stensel- Moll HA, Claas EC, Rothbarth PH, Neijens HJ, Osterhaus AD: Respiratory syncytial virus specific serum antibodies in infants Under six months of age: limited serological response upon infection. J. Med Virol. 52 (1): 97- 104 (1997).
17. Eriksson M, Forsgren M, Sjöberg S, Von Sydow M. Respiratory syncytial virus infection in young hospitalized children. Acta Paediatr Scand. 72: 47- 51 (1993).
18. Dereli D, Ertem E, Serter D, Şadiment M: Detection of respiratory syncytial virus in Children in the 1993- 1994 winter season in İzmir, Turkey, by two diagnostic methods, APMIS 102: 877 (1994).
19. Garea MT, Lopez JM, Perez Del Molino ML, Coiro A, Pardo F. Comparison of a new commercial enzyme immunoassay for rapid detection of respiratory syncytial virus. Eur. J. Clin. Microbiol. 11: 175- 177 (1992).
20. Martinez FD: Definition of pediatric asthma nad associated risk factors. Pediatr pulmonol 15: 9- 12, 1997.
21. H.Ü. Nüfus Etütleri Enstitüsü 2004 (TNSA- 2003’ ün önemli sonuçları ve hizmet alanları, Prof. Dr. Sabahat Tezcan. Bölüm 9); <http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2003/rapor.htm> 2004.
22. McIntosh K. Respiratory syncytial virus: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Nelson textbook of Pediatrics W.B. Saunders Company, Philadelphia; 904- 906 (1996).
23. Walsh EE, Hall CB. Respiratory syncytial virus. In: Diagnostic procedures for viral , rickettsial and chlamydial infections. Eds: Schmidt NJ, Emmons RW. Sixth edition. American Public Association. Washington p: 693- 707 (1996).
24. Payne CB Bronchiolitis in Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and Treatment (Eds. Hilman BC) WB Saunders Company, Philadelphia; 205- 218 (1993).
25. Skoner D, Caligiuri L. The Wheezing Infant, Pediatr Clin North Am. 1011- 1030 (1993).
26. Hall C.B., Hall W.J.: Bronchiolitis. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds) Principles and Practice of Infectious Diseases 4 th. Edition Churchill Livingstone; 612- 619 (1995).

27. Özsan M, Kahraman H. Klinik olarak alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı konulan 0- 1 yaş grubu bebeklerde solunum syncytial virus antijenlerinin araştırılması. Mikrobiology Bülten. 32: 51- 56 (1998).
28. Ball C B: Respiratory Syncytial Virus, “Zuckerman A J, Banatvala J E, Pattison J R (eds): Principles and Practice of Clinical Virology” kitabında s. 270, John Wiley and Sons, Chichester (1994).
29. Sayiner AA, Erbaycı OÖ, Yüksel H, Zeytinpğlu A, Tanaç R, Bilgiç A. Alt solunum Yolu enfeksiyonlu çocuklarda solunum virusları antijenlerinin araştırılması. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı, s: 363 (1997).
30. Milinaric- Galinovic G: Analysis of respiratory syncytial virus outbreak in neonates, LabMedica international, s.16 (1995).
31. Özacar T, Zeytinoglu A, Özdoğru E, Aydemir Ş, Tanaç R, Bilgiç A. Alt solunum yolu Enfeksiyonu olan çocuklarda respiratuvar syncytial virus antijenlerinin araştırılması. İnfeksiyon Dergisi 10: 25- 27 (1996).
32. Milinaric- Galinovic- G; Falsey A R; Walsh E E: Respiratory syncytial virus infection in the elderly, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 15: 777 (1996).
33. Tristram D A, Welliver R C: Respiratory Syncytial Virus, “Murray P R, Baron E J, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC (eds.): Manual of Clinical Microbiology” kitabında, s.932, ASM Pres; Washington (1994).
34. Kocabeyoğlu Ö, Akça Y, Toker A, Emekdaş G, Özkul A, Burgu İ. 12- 35 yaş grubundaki sağlıklı kişilerde respiratory syncytial virus antikor düzeylerinin mikro nötralizasyon testi ile araştırılması. Mikrobiyology Bülten. 23: 116- 120 (1992).
35. Zelaya EAC, Peterson CA, Forsgren M, Orvell C, Strannegard O. Respiratory Syncytial virus infection in hospitalized patients and healthy children in El Salvador. Am. J. Trop. Med. Hyg. 51: 577- 584 (1994).
36. Fixler D E: Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: a review, Pediatr Cardiol 17: 163 (1996).
37. Forgie IM., O’neill KP., Lloyd- evans N., Leinonen M., Campbell H. Whittle HC., Greenwood BM. Etiology of acute lower respiratory tract infections in Gambian Children: II. Acute lower respiratory tract infection in children ages one to nine years Presenting at the hospital. Pediatr. Infect. Dis. J. 10: 42- 47. (1996).
38. Wright AL, Holber C, Martinez FD, Taussig LM: Relationship of parenteral smoking to wheezing and nonwheezing respiratory tract illness. Group Health Medical Associates J Pediatr 118: 207- 214, 1991

39. Yarkin F., Alhan E., Kibar F., Karabay A., Köksal F.; Çocuklarda alt solunum yolu Enfeksiyonlarında viral ajanların seroepidemiolojik analizi. Mikrobiology Bülten. 29: 149- 156. (1995).
40. Karaivanova G M: Viral respiratory infections and their role as a public health problem in tropical countries, Afr J Med Sci 24: 1 (1995).
41. TR- FIA, Waris et al., Journal of Clinical Microbiology, Vol 26 / 12, pp 2581- 2585; 1998.
42. Toraks Derneği Eğitim Kitapları Serisi, Toraks Dergisi 3 (Ek- 3): 19- 30; 2002.
43. Tsutsumi H, Onuma M, Suga K: Occurance of respiratory syncytial virus subgroup A and B strains in Japan, 1980 to 1987, J Clin Microbiol 26: 1171 (1993).
44. Wiedbrauk D L. Johnston S LG. “Manual of Clinical Virology” kitabında s.11, Raven Pres, New York (1993).
45. Johnson F B: Transport of viral specimens, Clin Microbiol Rew 3: 120 (1990).
46. Leland D S: “Clinical Virology” s.91, W.B. Saunders Company, Philadelphia (1996).
47. IMpact_ RSV Study Group: Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus Monoclonal antibody, reduced hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high- risk infants. Pediatrics, 102: 531- 537; 1998.
48. Hite S A; Huang Y T: Microwave- accelerated direct immunofluorescent staining for respiratory syncytial virus and influenza A virus, J Clin Microbiol 34: 1819 (1996).
49. American academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, Committee on Fetus And Newborn: Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous: Indication For use. Pediatrics, 99: 4, 645- 648; 1997.
50. Falsey A R, McCann R M, Hall WJ, Taner M A, Criddle M M, Formica Mac, Irvine C S, Kolassa J E, Barker W H, Treanor J J: Acute respiratory infection in day care centers for older persons, J Am Geriatr Soc 43: 30 (1995)
51. Meissner H.C., Welliver R.C., Chartrand S.A., Fulton D.R., Rodriguez W.J.A. et al: Prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: consensus Opinion on the role of immunoprophylaxis with RSV hyperimmune globulin. Pediatr Infect Dis J. 15, 1059- 1068; 1996.
52. Groothuis J R: Role of ANTİBODY and the use of respiratory syncytial virus immunoglobulin in the prevention of respiratory syncytial virus disease in preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia, Pediatr Infect Dis J 13: 454 (1994).
53. Mwissner H.C., Groothuis J.R.: İmunoprophylaxis and the control of respiratory

- Syncytial virus disease. *Pediatrics*; 100:2, 260- 263 (1997).
54. Hirsch M S, Kaplan J C, D' Aquila R T: Antiviral Agents, "Fields B N, Knipe D M, Howley P M (eds.): *Fields Virology*" kitabında, s.431, Lipponcott- Raven Publishers; Philadelphia (1996).
 55. Englund JA: Passive protection against respiratory syncytial virus disease in infants: the role of maternal antibody, *Pediatr Infect Dis J* 13: 449 (1994).
 56. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA: Clinical findings and severity of acute bronchiolitis *Lancet* 335: 1259- 1261, 1996.
 57. Buraphacheep W, Britt W J, Sullender W M: Detection of antibodies to respiratory syncytial virus attachment and nucleocapsid proteins with recombinant baculovirus-expressed antigens, *J Clin Microbiol* 35: 354 (1997).
 58. Jensen I P, Thisted E, Glikmann G, Obel N, Kofod P E, Sambo M, Valerius N H, Mordhorst C H: Secretory RSV- antibodies: A useful supplement to RSV- antigen detection, *Progress in Clinical Virology III meeting, Özetler Kitabı*, s.138, September 7- 10 Bologna (1997).
 59. McMillan JA, Tristram DA, Wener LB, et al: Prediction of the duration of hospitalization in patient with respiratory syncytial virus infection use of clinical parameters. *Pediatrics* 81: 22- 26, 1998.
 60. Couriel JM. Passive smoking and the health of children. *Thorax*; 49: 731- 734 (1994).
 61. LeSouef P. Genetic of Asthma. What Do We Need To Know? *Pediatr Pulmonol*, Supplement 15: 3- 8; (1997).
 62. Martinez FD. Definition of pediatric asthma and associated risk factors, *Pediatr pulmonol*; Supplement 15: 9- 12 (1997).
 63. Langley et al. Economic evaluation of respiratory syncytial virus infection in Canadian children: A Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study, *The Journal of Pediatrics*; 131: 113- 117 (1997).
 64. Dennehy PH. Rapid diagnosis of viral respiratory infections, in: *Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and Treatment*. (Eds. Hilman BC) WB Saunders Company, Philadelphia 123- 131 (1995).
 65. Orenstein DM: Bronchiolitis: *Nelson Textbook of Pediatrics*. Onbeşinci baskı. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. (ed) W.B. Saunders Company, Philadelphia S: 1211- 1213, 1996.

66. Krilov LR, Lipson SM, Barone SR, Kaplan MH, Ciamician Z, Harkness SH. Evaluation of a rapid diagnostic test for Respiratory Syncytial Virus: Potential for bedside diagnosis, *Pediatrics*. 93: 903- 906 (1994).
67. Wren CG, Bate BJ, Masters HB, Lauer BA. Detection of Respiratory Syncytial Virus Antigen in Nasal Washings by Abbott TestPack Enzyme Immunoassay, *Journal of Clinical Microbiology*. 28: 1395- 1397 (1996).
68. Kütükçüler N. Tanaç R. Akut bronşiolitte antiviral tedavi, *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of İnfection)*. 6 (4): 343- 345 (1996).
69. Hammer J, Numa A, Newth CJL. Albuterol Responsiveness in infant with respiratory failure caused by respiratory syncytial virus enfection, *The Journal of Pediatrics*. 127:485- 490 (1995).
70. Gadonski et al. Oral versus nebulized albuterol in the managment of bronchiolitis in Egypt, *The Journal of Pediatrics*. 124:131- 138 (1994).
71. Milner ME, de la Monte SM, Hutchins GM: Fatal respiratory syncytial virus infection in severe combined immunodeficiency syndrome. *AJDC* 139: 1111- 1114, 1995.
72. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP, A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis, *The Journal of Pediatrics*. 126: 1004- 1007 (1995).
73. Sanchez I, Koster JD, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on vlinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis, *The Journal of Pediatrics*. 122 (1):145- 151 (1993).
74. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. Dexamethasone in salbutamol- treated impatient with acute bronchiolitis: A randomized, controlled trial, *The Journal of Pediatrics* 130:191- 196 (1997).
75. Mert K, Heidemann S, Abella B, Sarnaik A: Does prematurity alter the course of respiratory synytial virus infection. *Crit. Care Med* 18: 1357- 1359, 1994.
76. Welliver RC. Therapy for bronchiolits. Help wanted. *The Journal of Pediatrics*. 130: 170- 172 (1997).
77. Levin MJ. Treatment and prevention options for respiratory syncytial virus infections. *The Journal of Pediatrics*. 124: 22- 27 (1994).
78. Stretton M, Ajizian SJ, Mitchell I, Newth CJ: Intensive care course and outcome of patients infected with respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol* 13: 143- 150, 1997.

79. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Haris PJ, Mannig JA: Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med* 307: 397- 400, 1992.
80. Morgan WJ, Martinez FD. Risk Factors for Developing Wheezing and Asthma in Childhood, *Pediatr Clin North Am.* 39 (6): 1185- 1203 (1996).
81. Welliver RC, Duffy L, The relationship of RSV- specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing, and pulmonary function at age 7- 8 years, *Pediatric Pulmonology.* 15: 19- 27 (1993).
82. Garofalo R, Kimpen JLL; Welliver RC, Ogra PL. Eosinophil degranulation in the respiratory tract during naturally acquired respiratory syncytial virus infection. *The Journal of Pediatrics.* 120: 28- 32 (1992).
83. Ingram JM, Rakes GP, Hoover GE, Platts- Mills TAE, Heymann PW. Eosinophil cationic protein in serum and nasal washes from wheezing infants and children, *The Journal of Pediatrics.* 127: 558- 564 (1995).
84. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Ray CG, Taussig LM, Lebowitz MD: Risk factors for respiratory syncytial virus- associated lower respiratory illness in the first year of life, *Am J Epidemiol* 133: 1135- 1151, (1991).
85. Biermann CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Buse WW: Risk factors of allergy: Allergy asthma and immunology from infancy to adulthood. *Üçüncü baskı. Friedman NJ, Zeiger RS, (ed) WB. Saunders Company, Philadelphia, s: 282- 296, 1996.*
86. Panitch MD, Callahan CW. Schidlow DU: Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med* 14: 715- 731, 1993
87. Teper RS, Morgan WJ, Cota K, Wright A, Taussig LM: Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 134: 513- 519, 1996.
88. Glezen WP, Paredas 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* 98: 708- 715, 1991.
89. Nandapalan N, Taylor C, Scott R, Toms GL: Mammary immunity in mothers of infants with respiratory syncytial virus infection. *J Med Virol* 22: 277- 287, 1997.
90. McConnochie KM, Hall CB, Walsh EE, Raghmann KJ: Variation in the severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. *J Pediatr* 117: 52- 62, 1990.

