GİRİŞ

Bronşiolit, infant ve küçük çocuklarda alt solunum yollarını tutan, küçük hava yollarında obstruksiyonla sonuçlanan yaygın, akut, bulaşıcı bir hastalıktır. Küçük çocukların en önemli solunum sistemi hastalığıdır. Viral bir sendrom olan bronşiolitin %50-90'ından Respiratory Syncytial Virus (RSV) sorumludur (1,2).

RSV erişkinlerde soğuk algınlığı şeklinde hastalık yaparken, enfekte olan bebeklerin ve küçük çocukların yaklaşık %40'ında 2-5 gün içinde alt solunum yollarına ilerlemektedir. Tüm bebeklerin %50-70 kadarı ilk 1 yaşta, %95'i 2 yaşına kadar RSV ile enfekte olmaktadır (3,4). Bundan sonraki yıllarda ise çocuklar RSV'e karşı serum antikorunun olmasına rağmen RSV ile reinfeksiyonlar geçirebilmektedir. RSV infeksiyonları anneden geçen antikorların varlığına rağmen şiddetli seyredebilen nadir infeksiyonlardandır. RSV infeksiyonu geçiren hastaların yaklaşık %2'sinde bu infeksiyon nedeniyle hastaneye yatış gerekmektedir.

Altta yatan konjenital kalp hastalığının olması, bronkopulmoner displazi, reaktif hava yolu varlığı, prematürelik, yaşın küçük olması (özellikle < 3ay), gastrointestinal hastalık varlığı (malnutrisyon dahil), kistik fibrozis, immun yetersizlik, immun sistemi baskılayan tedavi kullanılması RSV infeksiyonları açısından risklidir ve bu hastalarda hastaneye yatış öncelikle düşünülmelidir. Yine sosyoekonomik yaşamın düşük düzeyde olması, kalabalık ortamda yaşama, anne sütüyle beslenmeme veya az beslenme, bulunulan ortamda sigara içilmesi, ailede astım veya atopi öykü olması da infeksiyonun oluşmasını kolaylaştıran çevresel faktörlerdendir (5,6).

RSV infeksiyonlarının çoğunluğu hafif seyirli olmakla birlikte, özellikle risk faktörlerini taşıyan grupta %50 oranında, sağlam çocuklarda %1 oranında hastaneye yatış gereksinimi olmaktadır. RSV infeksiyonlarından sonra tekrarlayan alt solunum yolu infeksiyonları sık görülmektedir. RSV infeksiyonlarına bağlı ölüm ise özellikle RSV infeksiyonlarına bakteri infeksiyonlarının eşlik etmesi durumunda görülmektedir. Ayrıca RSV, morbiditesi yüksek olan nozokomiyal infeksiyonlara da neden olabilmektedir.

Klinikte en fazla rastlanılan tablo bronşiolittir. Pnomoniye de neden olabilmektedir. Hastaneye yatırılan tüm bronşiolit olgularının %45-75'inden, pnomoni olgularının ise %15-25'inden RSV nin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Yenidoğan döneminde hafif ateş, irritabilite, beslenmeyi reddetme gibi sepsise benzeyen klinik tablo gösterebilmektedir. Yine RSV infeksiyonları yaşamın ilk aylarında apneye neden olabilmektedir (7,8,9). RSV ile oluşan

ASYE'lu bebeklerin çoğu hafif bir hastalık geçirmekte, 1 hafta içinde iyileşmektedir. Ortalama hastanede kalma süresinin 3 gün olduğu ve hastaların çoğu için, oksijen ve hidrasyonun sağlanmasının yeterli olduğu bildirilmiştir. Hastaneye yatırılan bebeklerin % 8 kadarında mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (1).

RSV infeksiyonları, akut dönemde neden olduğu mortalite yanında, uzun süreli dönemde yol açabileceği morbidite açısından da büyük önem taşımaktadır. RSV bronşioliti geçiren bebeklerin %50 ye varan oranında sonraki 2 yıl içinde tekrarlayan wheezing atakları geliştiği bildirilmiştir. İlk wheezing ataklarının çoğundan da RSV sorumludur. RSV bronşioliti sırasında, infeksiyon sonrasında ortaya çıkan wheezingin T hepler 2 tipi hücresel immun yanıtla ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu immun yanıtın infeksiyon geçiren bebeklerde reaktif hava yoluna yatkınlık yaratıp yaratmadığı henüz yanıtlanamamıştır (10,11).

Tanı için boğaz, burun, nazofaringeal aspirat, nazofarenks sürüntü, aspirasyon ve yıkama yöntemleriyle alınan solunum yolu epitel örnekleri kullanılabilinir. Nazofarenks aspirasyon yöntemi ile sağlanan epitelyum örneği altın standarttır (12,13,14). Hücre kültüründe izolasyon da en duyarlı ve en özgül yöntemdir. Ancak kültürde üretim 3-7 gün gibi bir süre aldığından, yanlış negatif sonuçlar verebildiğinden, virusun canlılığına bağlı olmayan, hızlı sonuçlar veren yöntemler geliştirilmiştir (15). Nazofaringeal sekresyonla canlı veya canlılığını kaybetmiş virüs antijenini saptayan Direkt Flörosan Antikor (DFA) ve Enzim İmmunassay (EİA) yöntemleri bu yöntemlerdendir (7,16,17,18,19).

RSV antijeninin klinik tanıda kullanımı, risk gruplarında spesifik antiviral kullanımını sağlaması, hastane infeksiyonlarının önlenmesi, gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi, ileride reaktif hava yoluna yol açıp açmayacağının saptanması, aşı çalışmaları için epidemiyolojik bilgi toplanması açısından önemlidir (20,21,22).

RSV infeksiyonlarının tedavisi riskli hasta grubunda kullanılan Ribavirin dışında semptomatiktir. Bronkodilatatör tedavinin yeri, reaktif hava yolu hastalığında kanıtlanmasına rağmen, ilk wheezing atağı ile başvuran bebeklerin tedavisinde de yaygın kullanılmakla birlikte tartışmalıdır (23,24).

Bronşiolitin neden olduğu mortalite gelişmiş ülkelerde düşük olmasına rağmen, hastaneye yatırılması gereken infantların sıklığı ve hayatın ileri dönemlerinde astma ile olabilecek birlikteliği nedeniyle önemini korumaya devam etmektedir. Hastanemizdeki bronşiolitli çocuklarda RSV oranını saptamak, bu çocuklardaki etiyolojik faktörleri ve önlemeye yönelik

tedbirleri vurgulamak, hematolojik tablolarını gözden geçirmek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Tarihçe

Bronşiolit vakalarının %50-90'ından sorumlu olan RSV, 1956 yılında ilk kez Morris ve arkadaşları tarafından şempanzelerden izole edilmiş ve şempanze koriza etkeni (chimpanzee coryza agent (CCA)) olarak adlandırılmıştır. Şempanzelerle yakın temasta olan bakıcıların birinde de benzer hastalık tablosunun oluşması üzerine bu virusun asıl kaynağının insan olabileceği, şempanzelere de insanlardan bulaştığı düşünülmüştür. Chanock ve Finberg, pnomonili çocuklarda bu ajanı tespit etmiş ve karakteristik sinsityal sitopatik değişiklikleri tanımlamışlardır. Daha sonraki çalışmalar sonucunda RSV'ün infant ve erken çocukluk çağında major respiratuar patojen olduğu ortaya çıkarılmıştır ve virüse enfekte hücre kültürlerinde yaptığı yaygın sinsisyumlar nedeniyle 'Solunum Sinsisyal Virus' ismi verilmiştir (25,26,27).

2. Sınıflandırma

Bir RNA virusu olan RSV, paramyxoviridae grubunda yer alan pnomovirus cinindendir. 90-300 nm çapında orta büyüklüktedir. RSVün antijenik ve morfolojik özellikleri paramyxoviridae ailesinin diğer üyelerinden farklı olması nedeniyle pnömovirus cinsine dahil edilmiştir. Nörominidaz ve hemaglutinin aktivitesi içermemesi ile gruptaki diğer üyelerden ayrılmaktadır (28,29).

3. Virusun Mikrobiyolojik Özellikleri

RSV segmentsiz, tek zincirli, negatif polariteli RNA virusudur. Lİpid yapılı bir zarf ve içindeki nüleokapsidden oluşur. Viryonların şekilleri düzensizdir ve çapları 150-300 nm arasında değişir. Hücre kültüründe üretildiklerinde 60-100 nm çapında, uzunluğu 10nm'ye varabilen çok miktarda filamentoz yapılar oluştururlar (3). Bazı paramiksoviruslerde bulunan hemaglutinasyon, hemadsorbsiyon, hemolitik ve nöraminidaz aktivitelerine sahip değildir. Negatif iplikli RNA virusunun polimerazı viryon içinde paketlenmiştir. Polimeraz zarfın permeabilitesinin artması, iyon ve nükleotidlerin eklenmesi ile aktive olabilir. Böylece genomik RNAnın viral mRNAlara transkripsiyonu başlar (29).

RSV genomu 10 viral proteini kodlamaktadır. Viral zarfın 2 major yüzey glikoproteini (G ve F), 2 matriks glikoproteini (M1 ve M2), 2 yapısal olmayan viryon proteini (NS1 ve NS2), viryonla ilişkili fakat kesin yerleşimi bilinmeyen hidrofobik protein (SH), 3 nükleokapsidle ilişkili protein (N,P,L) dir (30,31).

RSV nin F proteini yapı ve fonksiyon olarak paramiksoviruslerin F proteini ile ilişkilidir. F proteini virus penetrasyonunu ve sinsisyum oluşumunu sağlar. Yeterli füzyon oluşumu için F,G ve SH yüzey proteinlerinin üçünün de birlikte olması gerekir. Diğer paramiksovirusler gibi F proteini viral zarfın konak hücre membranına penetrasyonu ile infeksiyon başlar. Enfekte olmamış hücrelerle enfekte hücrelerin füzyonunu da sağlayarak karakteristik sinsisyum oluşumu meydana gelir (3,32).

G proteini bağlanma ve tutunma proteinidir. Glikoprotein yapısında olup virusun hücreye bağlanmasından sorumludur. Nötralize antikorların oluşumuna neden olur. G proteininin eriyebilir formunun serbest kalışının konakta bağışıklığı başlatabileceği üzerinde durulmaktadır. RSVnin G proteinine karşı spesifik antikorlar, virusun hücreye adsorbsiyonunu önler. RSV A ve B tiplerinin antijenik ve aminoasit farklılıklarının en büyük sorumlusu G glikoproteinidir. Bu proteinlerin antijenik varyasyonları, RSV infeksiyonlarının patogenezi ve epidemiyolojisinde rol oynamaktadır. Nötralizan epitopları taşıması nedeniyle bu iki glikoprotein nötralizan antikorların oluşmasını sağlar ve RSV'ye immun yanıtı oluşturur. Yani F ve G glikoproteinlerine karşı hazırlanmış antikorlar ile virus nötralize edilebilir (32,33,34).

SH ufak hidrofobik proteininin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Penetrasyon, soyunma veya viryon morfogenezinden sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (3).

4. Virusun antijenik alt tipleri

Virusun iki majör antijenik alt grubu tanımlanmıştır. A ve B. Subtiplerin tanımlanması, aşı gelişimi ve hızlı tanıda monoklonal antikorların tayini açısından önemlidir (35). A ve B subtipleri arasında glikoprotein G bakımından çarpıcı antijenik farklılıklar saptanmıştır (36). Bu da G proteininin testler için iyi bir antijen olma özelliğini sağlar (37,38). A subtipi B'ye göre daha yaygındır, ancak epidemilerde her iki subtip birlikte görülmektedir (36). A subtipi B'ye göre daha ciddi hastalık tablosuna neden olmaktadır. Bu olayın viral genom veya proteinlerdeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (36,39). B subtipi konakta

ve doku kültüründe daha yavaş ve daha düşük titrede ürediğinden, laboratuar tanısı daha zordur.

5. Virusun Dirençliliği

RSV, sıcaklık ve pH değişikliklerine çok hassastır. Enfektivitesi 55 derecede 5 dakikada %10'a düşerken, 37 derecede 1 saat stabil kalır ancak 24 saat sonra enfektivitesi %10'a düşer. Enfektivitesi 25 derecede 48 saat sonra %10'a düşerken, +4 derecede 7 gün sonra %1'e düşer (40). Yavaş dondurulma ve çözülmeye de duyarlı olan virüs –30 derecede yavaşça dondurulup çözülmeye bırakılırsa enfektivitesinin tamamını kaybeder. Asit pH virüsü olumsuz etkiler. Optimal pH 7.5'tur. Virüs; eter, kloroform ve çeşitli deterjanlarla (% 0.1'lik sodyum deoksikolat, sodyum dodesil sülfat ve triton X-100) çabuk inaktive olur. RSV'ün saklanmasında, alkol-kuru buz karısımı veya gliserin ya da sükroz eklenerek hızlı dondurma yöntemleri kullanılabilir. RSV'ün canlılığı kısmen ortamın nemine de bağlı olup hastanın solunum yolu salgılarında bulunan RSV, oda sıcaklığında gözeneksiz yüzeylerde (masa, steteskop v.s) 3-30 saat canlılığını sürdürebilirken, gözenekli yüzeylerde (giysi veya kagıt gibi) canlı kalma süresi 1 saatten azdır. Ellerde de RSV'ün enfektivitesi kişiden kişiye değişmekle beraber genellikle 1 saatten azdır (41).

Birkaç tür hayvanda deneysel olarak RSV enfeksiyonu oluşturulmus, fakat RSV'ün en fazla insan ve şempanzelerde doğal enfeksiyona yol açtığı görülmüştür.

6. Epidemiyoloji

Tüm dünyada yaygın olarak görülebilen bronşiolitin epidemiyolojik özellikleri, başlıca etyolojik ajan olan RSV ile yakından ilişkilidir. Mevsimsel özellik gösteren RSV infeksiyonlarına, en sık kış ve erken ilkbahar aylarında rastlanır. Tropikal iklimlerde RSV bronşioliti daha çok yağmurlu mevsimlerde görülmeye eğilimlidir. Salgınlar genelde 5 ay sürer ve epidemiler arasında 7-12 aylık kısa ve 13-16 aylık uzun dönemler gözlenmiştir. Diğer etkenlerle olan bronşiolitlere ise tüm aylarda rastlanabilinir (42,43,44,45,46).

RSVden başka parainfluenza virusu, adenovirus, mycoplasma pneumoniae, rhinovirus, influenza virusu, enteroviruslar, herpes simpleks simpleks virusu, kabakulak virusu diğer bronşiolit etkenleridir. RSV toplumda yaygın olduğunda genelde bronşiolitin tek nedenidir. Bronşiolit sporadik olduğunda ise diğer infeksiyoz ajanların oranı artar.

Bronşiolit seyri sırasında diğer ajanlarla kombinasyon olursa, klinik gidiş atipik olabilir veya ağır seyredebilir. Yüz seksen dokuz RSV bronşiolitli ve/veya pnomonili hastadan oluşan bir seride hastaların 9'unda (% 4.8) birlikte adenovirus, pneumocystis carini, sitomegalovirus veya streptococcus pneumonia infeksiyonu saptanmıştır. Yine infantlarda RSV infeksiyonu ile streptococcus pneumonia bakteriyemisi birlikteliği bildirilmiştir. Yine hemophilus influenza, rhinovirus, influenza A, influenza B, parainfluenza, herpes simpleks, enterovirus, chlamidya trachomatisle birliktelik bildirilmektedir.

RSV bronşiolitinin en sık görülme yaşı 2-6 ay olup, olguların yaklaşık %80'i 1 yaş altındadır. Amerika'da ilk 1 yıl içindeki atak oranı %11.4 - %19.6 olarak bildirilmiştir. Bazı kentsel alanlarda bronşiolit insidansının en sık görüldüğü zaman 2-3 ay olmasına rağmen, risk faktörlerinin azaldığı uzak yerleşim yerlerinde bu zaman 2 yıla kadar uzamaktadır. Yine kursal kesimlerde ağır infeksiyon ve hospitalizasyon oranının daha az olduğu bildirilmiştir.

RSV infeksiyonlarında rolü olduğu bildirilen bazı risk faktörleri bulunmaktadır. Prematüre bebekler, bronkopulmoner displazililer, konjenital veya kazanılmış immun yetersizliği olanlar, hematolojik malinitesi olan çocuklar, kemik iliği ve organ transplantasyonu yapılanlar, kistik fibrozisli çocuklar, evde oksijen tedavisi alan hastalar, nörolojik ve metabolik problemi olan çocuklar RSV için yüksek risk taşırlar. Konjenital immun yetmezliği olanlarda, RSV infeksiyonunun uzun ve ağır seyretmesi mortalite nedeni olabilir. Konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde de mortalite %37 oranında bildirilmekte olup, pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği durumda bu oran daha da artmaktadır (2, 47).

Erkek cinsiyet, 6 haftalıktan küçük olma, düşük sosyoekonomik durum, anne sütü ile beslenmeme, yetersiz immunizasyon, kış ayları, günlük bakım yetersizliği, beslenme yetersizliği, kalabalık yaşam koşulları, sigara dumanına maruziyet ve bakıcı tarafından yetiştirilme RSV için risk oluşturan diğer faktörlerdendir (47).

Virusun bilinen tek rezervuarı insanlardır. Sıkı temas sonucu yayılım ortaya çıkar. Kontamine sekresyonlar yoluyla yayılım en önemli bulaşma şeklidir. Ellerde 30 dakika, çevresel yüzeylerde birkaç saat yaşayabilmektedir. Yayılım süresi 3-8 gün, inkubasyon süresi 2-8 gündür (48).

7. Patofizyoloji:

Bronşiolit, virusun bronşiol epitelinde yaptığı nekroza, mukus sekresyonunun artmasına ve submukozada hücre infiltrasyonu ve ödeme yol açar. Sonuçta distal akciğer dokusunda kollaps veya hiperinflasyon gelişir. İnterstisyel pnomoni oluşumunda ise infiltrasyon daha yaygındır. Bronşiol ve alveollerde görülen nekroz, daha geniştir. Her iki durumda da obstruktif hava yolu bulguları gözlenir.

RSV, damlacık infeksiyonu veya infekte eşyalara ve sekresyonlara dokunma yoluyla bulaşır. İnkubasyon dönemi 2-8 gündür (41,48).

Solunum epiteline viral invazyondan sonra, replikasyon oluşur, bunu da hücre ölümü ve nekroz izler. Daha sonra bronşiollere mononükleer hücre ağırlıklı infiltrasyon olur. Submukoza ve adventisyal dokularda ödem gözlenir ve mukus sekresyonu artar. Küçük hava yollarının lümeninde hava artıkları, mukus ve fibrinden oluşan kalın tıkaçlar meydana gelir. Alveoller genelde korunmuştur, hiler lenf nodlarında reaktif bir hiperplazi gözlenir (49).

Havayollarının çaplarının küçük olması ve kollateral ventilasyonun gelişmemiş olması nedeniyle, bronşiolitli infantlar özellikle mukusla meydana gelen solunum yolu obstruksiyonlarına duyarlıdır (50).

Bronşiolitlerin iyileşme döneminde solunum yolu epiteli 3-4 günde yenilenir, fakat bu işlemin tamalanması haftalarca sürebilir. Silyalar yaklaşık olarak 15. günde belirir. Mukus tukaçları makrofajlar tarafından ortadan kaldırılır. Artmış salgı bezleri büyüklüğü, goblet hücreleri ve kas hipertrofisi devam edebilir.

İnfekte infantlar, yaklaşık olarak 7 gün virusu yayarlar, bazen bu süre 3-4 haftaya uzayabilir. İmmun sistemi baskılanmış çocuklar virüsü veya viral antijeni daha uzun sürede ve aralıklı olarak yayarlar (51).

Bronşiolitteki patolojik değişiklikler oksijenizasyon alanında bozukluğa neden olur. Hospitalizasyona ihtiyaç duyan infantların hepsi hipoksemiktir ve çoğunda fonksiyonel alveollerin kopansayonu sayesinde hiperkapni görülmez.

Bronşiolitli çocuklarda solunum mekaniğinin değişmesi nedeniyle nefes alıp verme işi artmıştır. Hastalığın akut döneminde zorlu ekspiratuar akım hızında anlamlı derecede azalma ve solunum rezistansında ve rezidüel kapasitede artma vardır. Bazı infantlar hiperinflasyon ile

hava yollarındaki daralmayı kompanse edemezler ve kompansatuar mekanizmadaki bu başarısızlığın nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Akut bronşiolitten iyileşen hastaların akciğer fonksiyonları, 3-4 ay sonra test edildiğinde iyileşme görülmüştür, ancak normal infantlardan farklı bulunmuştur.

Viral hastalık süresince bronkospazm ve inflamasyonun derecesi hastalar arasında farklı olduğundan, hastalığın ilerlemesi ve tedaviye yanıt farklılık gösterir. Azalmış akciğer fonksiyonlu doğan hastalarda ilk 12 ay içinde wheezing görülme olasılığının yüksek oduğu gözlenmiştir. Bazı çocuklarda bronşiolit tek bir atakta kalırken, diğerlerinde tekrarlayan ataklar görülmekte ve bazılarında da hayatın ileri yıllarında astım gelişebilmektedir. Tüm bu gözlemler infant döneminde RSV bronşioliti patogenezinde bazı konak faktörlerinin rol aldığını desteklemektedir. İnfant havayollarının metakolin ve soğuk hava gibi uyarıcı ajanlara daha hiperaktif olması, yine bazı infantların konjenital olarak daha dar ve disfonksiyonel hava yollarına sahip olması bu konak faktörleri arasında sayılabilir.

Bronşiolitteki patogenezi açıklayacak birkaç hipotez ileri sürülmüştür. Bu hipotezler, Ig E aracılı hipersensivite, zararlı hücresel immun yanıtın rolü, Lökotrien C4 (LC4) ün rolü, alveoler makrofajların rolü, epitelyal hücrelerin rolü, RSV nin akciğerde kronik olarak kalması ve kronik hava yolu enflamasyonunu uyarması ve sürfaktanın rolüdür.

Ig E aracılı hipersensivite: RSV'ün neden olduğu bronsiolitten sonra %22-76 oranında tekrarlayan wheezing atakları görülmektedir. RSV enfeksiyonu ile wheezing ilişkisi bazı hastalarda RSV ile enfekte hücrelerin IgE ile kaplı olması nedeniyle araştırılmıştır. Wheezingli bebeklerin nazofaringeal sekresyonlarında RSV spesifik IgE %45 oranında saptanırken, wheezingi olmayanlarda hiç saptanmamıştır. Ayrıca pik RSV titresi, hastalığın şiddetinin objektif bir göstergesi olan hipoksinin şiddetiyle korele bulunmuştur (1,14).

Zararlı hücresel immün yanıtın rolü: Astımlı hastalar alevlenmeler sırasında T lenfosit aktivasyon belirtileri gösterirler ve T helper 2 (Th2) sitokinleri olan IL-4 ve IL-5 salınımı artarak IgE yapımı ve eozinofili artar. Astımlı hastaların T helper 1 (Th1) sitokini olan interferon-γ yapımları ise yoktur veya çok düşüktür. Yapılan bir çalısma sonucunda bronşiolitin hücresel immünitenin aktivasyonunu izlediği, wheezingin bir Th-2 yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnsan ve farelerde glikoprotein G'yi (RSV tutunma proteini) tanıyan RSV-spesifik T hepler hücreler, Th 2 CD4 pozitif hücrelerdir. Bu hücreler primer olarak IL-4, IL-5, IL-10 yaparlar. Interferon- yapımları ise çok azdır veya hiç yoktur. Etkili

bir antiviral yanıt ise, Th-1 tipi bir yanıt ve efektif bir sitotoksik T hücre popülasyonunun varlığını gerektirir. Bundan dolayı glikoprotein G'yi tanıyan CD4 pozitif Th-2 hücrelerinin aktive olduğu bir durumda wheezing ortaya çıkmaktadır. Th-2 T hücre popülasyonları, hem fiziksel temas sağlayarak, (CD40/CD40 ligand karsılıklı iliskisi) hem de IL-4 yapımı yoluyla B hücrelerinin IgE yapımını sağlar. Yani RSV ile enfeksiyon, RSV'e karşı Th-2 yanıtının bir sonucu olarak RSV-spesifik IgE yapımını indüklemektedir. Bu iyi ortaya konmuş mekanizmalara göre; RSV enfeksiyonu ile birlikte ve enfeksiyonun sonrasında ortaya çıkan wheezing, Th-2 tipi hücresel immün yanıtla ilişkili iken, RSV'e karşı immünitenin gelişmesi ve enfeksiyondan iyileşme büyük oranda, F glikoprotein–spesifik sitotoksik T lenfositlerin aracılık ettiği hücresel immün yanıta bağlıdır (1,35).

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

Alveolar makrofajların rolü: Son yıllarda epitel hücrelerinin dışında makrofajların da RSV enfeksiyonu için hedef olduğu ve lokal immün yanıtı düzenleme kapasitesine sahip çeşitli sitokinler ve mediatörleri salgıladıkları gösterilmiştir. In vivo çalışmalarda makrofajların da RSV ile enfekte olduğu, enfeksiyöz virüsü çoğalttığı ve klas II HLA-D2, IL-1β ve TNF-α proteinlerini birlikte eksprese ettiği, böylece akciğer immün yanıtını ve RSV'ün neden olduğu doku hasarını düzenlediği gösterilmiştir. Makrofajlar virüs enfeksiyonunu ve virüslerin replikasyonunu çeşitli mekanizmalarla sınırlayabilir. RSV enfekte alveolar makrofajlar ile yapılan in vitro çalışmalarda, efektör hücrelerin toplanması ve virüse karsı hücresel direnci değiştirme kapasitesine sahip antiviral sitokinlerin yapımının esas savunma mekanizması olduğu sonucuna varılmıştır. RSV hücreden hücreye syncytia formasyonu yoluyla yayılma kapasitesiyle, hücre dışı alanda inaktivasyondan kurtulabilir (50).

Epitelyal hücrelerin rolü: Son yıllarda epitel hücrelerinin patogenezde aktif rolü olduğunu gösteren veriler elde edilmiştir. Normal koşullar altında epitel tabaka, çevre ile hava yolunun iç kısmı arasında esas hücresel bariyerdir. Ancak enfeksiyon etkenleri gibi çevresel uyarılarla

temastan sonra epitel doku çeşitli proinflamatuar mediatörler ve sitokinler salgılayarak lokal inflamatuar yanıtları değiştirme yeteneğine sahiptir. Epitel hücreleri tarafından yapılan ve hedef hücre seçiciliği olan kemokinler (lökosit kemotaktik moleküller) inflamatuar hücrelerin mukozal dokularda toplanması ve aktivasyonunu düzenler. Kemokinlerin 2 alt grubu vardır: CXC ve CC kemokinler, CXC kemokinlerin nötrofiller üzerinde potent aktivitesi varken, CC kemokinler eozinofil, bazofil ve monosit fonksiyonlarının aktivatörüdür. CC kemokinler; monosit kemotaktik protein (MCP-1), makrofaj inflamatuar protein (MIP-1), ve RANTES (Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted) dir. RSV enfeksiyonunun RANTES yapımını indüklediği in vitro olarak gösterilmiştir. RSV ile enfeksiyonu izleyerek RANTES geni transkripsiyona uğrar ve hem nazal, hem de adenoid kökenli epitel hücrelerinde bu proteinin miktarı artar. RANTES eozinofiller, bazofiller ve hafıza CD4 pozitif T hücreleri için kuvvetli bir kemoatraktandır ve eozinofilik katyonik protein ekzositozunu indükler. Eozinofil ve bazofillerin toplanması ve aktivasyonu nazofaringeal sekresyonların histamin ve eozinofilik katyonik protein konsantrasyonlarının artmasına yol açar. Bu kimyasal maddeler de wheezingi indükler. Son zamanlarda RANTES ve MIP-1, CD8 pozitif T lenfositlerden salınan HIV-baskılayıcı moleküller olarak dikkat çekmekte ve antiviral aktiviteleri araştırılmaktadır (52).

RSV nin akciğerde kronik olarak kalması ve kronik hava yolu enflamasyonunu uyarması: Bronşiolit sonrası gelişen wheezingin nedeni olarak ileri sürülen diğer bir mekanizmadır. Kobaylarda inokülasyondan 60 gün sonra RSV genomik RNA ve proteininin akciğerde bulunduğu ve bunun histopatolojik olarak bronşioler nötrofil infiltrasyonunun daha fazla olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (53).

Sürfaktanın rolü: Akut bronşiolitli bebeklerin bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında surfaktan protein-A (SP-A) ve desatüre fosfotidil kolin (DSPC) düşük bulunmuş ve sürfaktan eksikliği veya disfonksiyonunun havayolu obstrüksiyonunu arttıracağı ileri sürülmüştür. Bronşiolitte bronkodilatatör tedaviye yanıtın her zaman iyi olmaması ve prematüre doğanlarda hastalığın daha ağır seyretmesinin de bu görüşü desteklediği düşünülmüştür. Sürfaktanın alveoler sağlamlık üzerindeki iyi bilinen etkilerine ek olarak, küçük havayollarının sağlamlığını da etkilediğine dair kanıtlar vardır. Bronşiolitte sürfaktan anormalliklerinin ortaya konması, mekanik ventilasyon gerektiren ağır olgularda sürfaktan tedavisinin bir yararı olup olmayacağının belirlenmesinde önemlidir ve bu konuda araştırmalar sürmektedir (54).

8. RSV İnfeksiyonlarına Karşı Bağışıklık

RSV enfeksiyonuna karşı doğal olarak kazanılan immünite tam değildir. Rekürran enfeksiyonlar sıktır. Fakat primer enfeksiyondan sonra, şiddetli ASYE nadiren oluşur (30). Yetişkinler RSV enfeksiyonuna karşı tam bağışıklığa sahip değillerdir. Klinik, genellikle soğuk algınlığı şeklindedir. Büyük çocukların tümü ve yetişkinler RSV'a karsı nötralizan antikorlara sahiptir, bu yaş gruplarında geçirilen enfeksiyon reenfeksiyon şeklindedir (27,55). Çocuklarda en az bir yıl ara ile tekrarlayan RSV enfeksiyonlarında hangi subgrupla olursa olsun ikinci enfeksiyon çok etkili olmayacağı gibi diğer subgruba karşı da bir dereceye kadar koruma sağlar (56). Primer enfeksiyon sırasında oluşan nötralizan antikorların titresi ile reenfeksiyona karşı hassasiyet arasında ilişki yoktur. Bu antikorlar kısa süreli olmaları nedeni ile reenfeksiyona karşı koruma sağlamazlar (57,58). Nötralizan antikor titreleri genellikle akut hastalığın başlangıcından itibaren 10. günde artmaya baslar, 20-30. günlerde pik seviyeye ulaşır. Reenfeksiyonlarda titrenin daha erken dönemde artmasına ek olarak pik seviyeye ulaşma da daha hızlıdır. RSV enfeksiyonlu bireylerde, özellikle de bebeklerde reenfeksiyonlar sırasında %40 oranında nötralizan antikorlarda titre artışı görülmez (59). Bebeklerde anneden geçen antikorlar enfeksiyona karsı tam koruma sağlamazlar. Ancak anneden geçen antikorların çok yüksek seviyede olması, bebekleri ciddi RSV enfeksiyonlarına karşı koruyabilmektedir (55,60,61). Sitotoksik T hücrelerinin aracılık ettiği korunma kısa sürelidir. RSV'a karşı oluşan sekretuar antikorlar muhtemelen solunum yollarından virüsün eliminasyonunda baskın rol oynar. Alt solunum sisteminin RSV enfeksiyonlarına karşı korunmasında serum antikorlarının yüksek seviyeleri rol oynarken, üst solunum sisteminin korunmasında lokal immünite daha önemli gibi görülmektedir (3,27). RSV enfeksiyonlarında oluşan IgE sınıfı antikorların çok fazla miktarda olduğu durumların hışıltılı solunum ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Alt solunum yolu enfeksiyonu ve hışıltılı solunumu olan RSV ile enfekte çocukların % 45'inde nazofaringeal sekresyonlarda RSV spesifik IgE tespit edilmiştir (4,57). Lokal antikor yapımı, RSV enfeksiyonunda önemli olabilir. Çünkü virüs mukozal yüzeyde hücreden hücreye yayılır. Hayvan çalışmalarında serum antikorunun, üst solunum yolunda viral replikasyonu önlemediği gösterilmiştir. Altı aylıktan küçük bebeklerin çoğunda RSV enfeksiyonunu takiben anti-RSV IgA antikoru gelisir ve IgA yapma kapasitesi yaşla artar. RSV IgA nazal antikorunun, RSV enfeksiyonunun başlamasını önlediğini düşündüren veriler vardır ve RSV IgA'nın gelişmesinin, virüsün solunum sisteminden kaybolması ile eş zamanlı olduğu gösterilmiştir. Ancak IgA eksikliği olan hastalarda RSV enfeksiyonunun

şiddeti ve insidansının fazla olmaması, RSV IgA'nın viral yayılımı azaltmasına rağmen RSV enfeksiyonunda çok önemli olmadığını düşündürmektedir (7,10,30,62). RSV ile enfekte çocukların salgılarında özgül IgM, IgG, IgE antikorlarının varlığı da gösterilmiştir. IgM, erken ortaya çıkıp kaybolurken IgG daha geç oluşur. Küçük çocukların F ve G proteinlerine karşı olusan salgısal ve serum antikor yanıtları benzerdir. Küçük bebeklerde ise antikor yanıtı daha düşük olup özellikle G proteinine karşı daha da düşüktür. IgA ve IgE yanıtı, F proteini ile ilişkilidir (26). Enfeksiyona karsı hücresel immünite hem hastalığın patogenezinde, hem de başlamış olan enfeksiyonun durdurulmasında ve iyileşmede önemlidir. Humoral immünite ise reenfeksiyonların önlenmesi ve şiddetinin azaltılmasında önemlidir (7,63,64).

9. Tanı:

9.1. Klinik Tanı

Bronşiolit tanısı öncelikle klinik olarak konur. Ancak viruslerin çoğu benzer klinik bulgulara neden olduğundan, RSV infeksiyonunun tanısının klinik olarak konulması imkansızdır. Altı aydan küçük bebeklerde bronşiolite en fazla neden olan virüs RSV olduğundan, son birkaç gün içinde üst solunum yolu bulguları olan, RSV aktivitesinin pik yaptığı dönemde bulunan wheezingli infant RSV bronşioliti olarak kabul edilebilir (65).

Hastalığın ağırlığını sadece kinikle değerlendirmek zor olabileceğinden kan gazları ve pH ölçümü solunum sıkıntısı olan hastalarda faydalı olmaktadır. Pulse oksimetri ile oksijen satürasyonunun ölçümü özellikle ağır olgularda yaygın olarak kullanılmaktadır.

9.2. Radyolojik Tanı

PA akciğer grafisi, etkilenen hastalarda bronşiolitin nonspesifik belirtilerini gösterir. Grafi normal olabileceği gibi, hiperinflasyon, atelektazi ve konsolidasyon gösterebilir. Diyafragmada düzleşme, interkostal aralıklarda genişleme ve hiler yapılarda belirginleşme tipik bulgulardandır. Nadir olarak küçük plevral efüzyon bildirilmiştir. Genellikle radyolojik değişiklikle hastalığın ağırlığı arasında korelasyon olmasına rağmen, hastaneye yatırılmasını gerektirecek kadar ağır olan bazı hastalarda akciğer grafisi normal olabilir. İnterstisyel değişiklikler genelde 7-10. günde düzelirken, konsolidasyon alanlarının gerilemesi daha uzun sürer.

9.3. Laboratuar Tanı

RSV infeksiyonlarında hematolojik sistemde de çeşitli anormallikler gözlenebilinir. Bunlar anemi, trombositopeni, trombositoz, lökopeni veya lökositozdur. Kan hücrelerinin sayı olarak değişikliklerinin yanında, özellikle mononükleer lökositlerde morfolojik görünümde değişiklikler de yaygın olarak gözlenir. Diğer lenfositlerle karşılaştırıldığında bu lenfositler tipik olarak daha büyüktür ve bazen artmış miktarda köpük şeklinde stoplazma içerir. Sıklıkla nükleer yoğunlaşma veya eldivenleşme, alışılmamış multilobulasyon ve bazen de gerçek poliploidi (artmış miktarda DNA) gibi atipik nükleer konfigurasyonlara rastlanabilinir.

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

RSV sadece solunum yolu kaynaklı doku ve salgılarda bulunur. Bu nedenle enfeksiyonun etyolojik tanısı için materyal olarak; burun, boğaz ya da nazofaringeal sürüntü örnekleri veya yüksek oranda virüs içeren burun yıkama suyu alınmalıdır. Serolojik tanı için hastalığın başında ve bundan 2 hafta sonra olmak üzere iki kez kan alınır. Ayrıca burun yıkama suyunda IgA da aranabilir (66,67).

9.3.1. Hücre Kültürü

Hücre kültüründe izolasyon, viral enfeksiyonların tanısında "altın standart" olarak tanımlanan en duyarlı ve en özgül yöntemdir. Son 15 yıl içinde bu alanda büyük değişiklikler olmuştur. Santrifüj kültür yöntemi ile özellikle yavaş üreyen virüslerin tanısında klinisyenlere zamanında sonuç verme olanağı sağlanmıştır (15). Virüsleri hücre kültüründe üreme özelliklerine göre 3 grupta toplamak mümkündür (68):

1) Rutin hücre kültürü teknikleri ile kolayca ve sıklıkla izole edilenler: Adenovirus, influenza A ve B.

2) Gerek virüsün stabilitesi, gerekse özel kültür sartlarına gereksinimi nedeni ile izolasyonu nispeten güç olanlar: Solunum sinsisyal virüsü, Parainfluenza virüsleri, Rinovirüsler.

3) Özel donanımlı laboratuvarlarda üreyenler: Koronavirüsler.

Hücre kültürü için kullanılacak örneğin uygun bölgeden ve zamanında alınması gerekir. Çoğu solunum sistemi enfeksiyonu etkeni virüs kısa sürede atılır. Buna bağlı olarak örnek, hastalığın erken döneminde özellikle ilk 3 gün içinde alınmalıdır. Bakteri ve mantar enfeksiyonundan farklı olarak, viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında alt solunum yolu örneklerine gereksinim yoktur. En uygun örnek, nazofarenksten sonda kullanılarak aspirasyonla alınmış örnektir. Eğer başka nedenlerle alınmışsa bronkoalveolar lavaj sıvısı da kullanılabilir. Kişide bağışıklık yetersizliği söz konusu ise bronkoalveolar lavaj sıvısına gereksinim vardır. Örnek, özel transport besiyerinde ve buz üzerinde mümkün olduğunca çabuk laboratuvara gönderilmelidir. Özellikle RSV izolasyonu için örneğin hiç bekletilmeden hücre kültürüne ekilmesi gerekmektedir. Hemen ekilemiyorsa 24 saat 2-8 °C'de bekletilebilir. Daha uzun süre bekletmeler için -70 °C'de dondurulması, tekrarlayan dondurup çözme işlemlerinden kaçınılması gerekmektedir (15,69,70,71).

RSV nispeten dayanıksız bir virüs olup özellikle ısı ve pH değisikliklerine oldukça duyarlıdır. Bu yüzden alınan örnekler taşıma besiyeri içinde ve +4 °C'de mümkün olduğu kadar kısa sürede laboratuvara ulastırılıp hücre kültürüne inoküle edilmelidir. İnsan larinks epitelyal karsinoma (Hep-2) hücre kültürleri RSV'un üretilmesi için en duyarlı hücre kültürü olup serviks epiteli karsinoması hücre kültürü (HeLa) ve Afrika yesil maymun böbrek hücre kültürü (Vero) de kullanılabilir. Ancak bunlar Hep-2 hücreleri kadar duyarlı değillerdir. Virüsün karekteristiği olan sinsisyum olusumu ise en iyi Hep-2 hücre kültüründe izlenmektedir (25,26). Hücre kültürü tipinin yanında; hücre tabakasının yoğunluğunun, kullanılan besiyerinin, virüsün yapısının ve enfeksiyonun çesidinin optimal üreme ve sinsisyum olusumunda etkileri vardır. Örneğin Hep-2 hücre kültüründe kalsiyumun varlığına bağlı olarak füzyon proteini miktarında artma olur, buna bağlı olarak da sinsisyum oluşumunda uyarılma gözlenir (72,73). Aynı sekilde RSV'ün üretilmesi için kullanılan besiyerinde glutamin bulunması halinde virüsün üremesinin ve sitopatik etkisinin (CPE) optimal olduğu görülmüştür (74). Hücre tabakasının yoğunluğu %50-75 olduğunda örneğin inokülasyonu yapılmalı ve kültür 33-37°C'de enkübe edilmelidir. RSV'de karakteristik CPE genelde 3-7 gün içerisinde oluşur. RSV için karakteristik CPE, füzyona uğramış çok

nükleuslu dev hücreler ile geniş sinsisyumlar ve sitoplazma içinde eozinofilik granüllerin varlığı şeklinde özetlenebilir (27).

Farklı RSV susları hücre kültüründe farklı hızlarda ürer ve sitopatik etki oluşturur. Genellikle B alt grubundan virüsler daha zor ürer ve karakteristik sinsisyumu oluşturmayabilir. RSV'ün karakteristik sitopatik etkisini görebilmek için kullanılan hücreler genç olmalı ve örnek ekilirken hücreler çok sıkışık olmamalıdır. Hücrelerin üst üste binmis olusu karakteristik sitopatik etki oluşumunu engelleyebilir (3).

Üst solunum yolundan virüs izolasyonu, yeni enfeksiyonu gösterir, çünkü bu bölgeden atılım genellikle hastalık başladıktan en çok 10-14 gün sonraya kadar devam eder. Üst solunum yollarında uzun süre saptanabilen ve normal floranın üyesi olduğu kabul edilen tek virus Herpes simpleks virüsüdür. Herpes simpleks virüsünün normal erişkinlerin %5'inin üst solunum yolundan izole edilebileceği bildirilmektedir. Solunum yolundan adenovirus izolasyonu da dikkatlice yorumlanmalıdır. Adenovirus ile akut viral infeksiyonu takiben asemptomatik virüs atılımı, 18 ay kadar devam edebilmektedir (68).

9.3.2. Santrifüj ile kültür (Shell-Vial) yöntemi

İçinde RSV'ün de yer aldığı bazı virüslerin tanısında kullanılan bir çesit hızlı hücre kültürü yöntemidir (75). İçinde lamel bulunan tüpe hücre süspansiyonu ile hastadan alınan örnek birlikte konulur, sonra düsük hızda santrifüj yapılır ve 24-48 saat inkübe edilir. İnkübasyon sonrası lamel üzerindeki hücre tabakası RSV ile enfekte ise fluorescein isothiosyonata bağlı özgül anti-serum ile boyanıp boyanmadıgına göre floresan mikroskopla bakılarak tanısı konulabilir. RSV'ün tanısında shell-vial kullanımı kültürün duyarlılıgını az da olsa arttırır ve virüs izolasyonunun hızlanmasını sağlar (76,77,78).

9.3.3. Viral antijen tayini

RSV tanısında antijen saptama testlerinin bazı avantajları vardır. Bunlar; canlı olmayan virüsleri saptayabilirler, kültüre göre daha hızlı sonuç verirler ve maliyet/etkinlik oranları daha düşüktür. Hızlı tanı hastane enfeksiyonlarının önlenmesi, spesifik antiviral tedavi kullanımına rehberlik etmesi, gereksiz antibiyotik kullanımını önlemesi için gereklidir. Ayrıca son yıllarda hızlanan aşı çalışmaları için de epidemiyolojik bilgi toplanmasını sağlamaktadır (7,19).

Viral enfeksiyonların tanısında viral antijen tayininin pek çok avantajı vardır. En önemli avantajı hızlı olusudur, sonuç 30 dakika ile 3 saat içinde çıkar. Antijen tayini için virüsün izolasyonu gerekli degildir. Böylece uzun inkübasyona gereksinim elimine edilmiş olur. Bu yöntemler genellikle iyi standartize edilmiştir. Uygulayan teknisyen için ek bir deneyim gerekli değildir. Çoğu klinik laboratuvarda mevcut cihaz yöntemin uygulanması için yeterlidir. Özel donanıma ihtiyaç yoktur. Yöntem virüsün çoğaltılmasına dayanmadıgı için örneğin transportu ve işlemi virüs izolasyonu kadar kritik değildir. Virüs inaktive olduğu halde viral antijenler halen tayin edilebilirler. Ayrıca standart hücre kültürlerinde üremeyen virüslerin de antijenleri viral antijen tayini yöntemleriyle saptanabilir (79,80).

Viral antijen testi, enfeksiyonun baslangıcını takiben birkaç gün veya hafta içerisinde yapılabilir. Enfeksiyonun geç evresinde virüs özgül antikoru ile bağlanacağından nonenfeksiyöz hale gelir ve kültürde izole edilemez. Antijen tayin testleri inaktive virüsü de tayin eder. Bu nedenle antijen testi viral kültüre oranla daha uzun süre pozitif sonuç sağlar (72,79).

Viral antijen testlerinin ana dezavantajı, bu yöntemlerin virüs izolasyonu kadar duyarlı olmayışıdır. Çeşitli viral antijenlerin tayininde kullanılan yöntemlerin duyarlılığı üniform degildir. Yapılan testin metoduna ve tayin edilmeye çalısılan virüse bağlıdır. Hemen hiçbiri hücre kültüründe virüs izolasyonu ile karşılaştırıldığında %100 duyarlı olarak bildirilmemistir. Ancak monoklonal antikorların kullanıma girmesiyle çoğu viral antijen tayin eden yöntem özgül sonuçlar vermektedir. Viral antijen tayin yöntemlerinin dezavantajlarından birisi de, sadece aranılan virüs ya da virüsleri saptayabilmesidir. Yani hekimin şüphelendiği virüsü bildirmesine gereksinim vardır. Oysa uygun hücre kültürlerinde, çeşitli virüsler üretilebilir. Viral antijen tayini ile eğer klinisyen doğru virüsden süphelenmemiş ise viral enfeksiyonların tanısı atlanabilir. Viral antijen tayini ile etken virüs saptanamaz ise viral etiyolojiyi konfirme etmek için viral kültür, birlikte ya da antijen testini takiben uygulanabilir. Bazı durumlarda virüsün tiplendirilmesi veya antiviral duyarlılık testi gerekebilir. Bu gibi durumlarda virüsün kendisini elde etmek için virüs izolasyonu gereklidir ve antijen tayininin kullanılması uygun olmaz.

Herpes simpleks virüs (HSV), RSV, diğer solunum yolu virüsleri ve rotavirüs antijen tayin yöntemleri ile kolaylıkla tayin edilmektedirler. Enterovirüsler gibi diğer virüsler bu yöntemlerle nadiren tayin edilirler. Viral antijen tayin yöntemleri hücre kültüründe izole

edilen virüslerin identifikasyonunda da kullanılabilir. Hem immünofloresan hem de enzim immünoassay sıklıkla bu amaçla kullanılır (16,80,81). Viral antijen tayini için kullanılan bu testler; indirekt direkt floresan antikor, enzim immün assay ve immünokromatografik yöntemleridir:

9.3.4. Indirekt floresan antikor (IFA) ve direkt floresan antikor (DFA)

Bu testler respiratuar sekresyon örneklerinin bir lama yayılıp tesbit edildikten sonra indirekt veya direkt floresan antikor boyalarıyla boyanıp floresan mikroskopla degerlendirilmesine dayanır. IFA testi 1974 yılından bu yana kullanılmaktadır. 1985'den beri monoklonal anti-RSV antikorlarının kullanımı ile de DFA testi hızlı tanıda standart test haline gelmistir. RSV ile enfekte epitel hücrelerinin sitoplazmalarında büyük, inklüzyon benzeri cisimciklerin görülmesi pozitif sonuç olarak değerlendirilir. Pozitif sonuç için canlı virüs gerekli olmadığından duyarlılığı kültürden yüksektir. Özgünlüğü de yüksektir ancak, kullanılan antiserum veya monoklonal antikorun kalitesine ve sonuçları değerlendiren kişinin floresan mikroskobi deneyimine bağlıdır (8,16,17,77,78).

9.3.5.Ezim immün assay (EIA) yöntemleri

RSV antijeninin saptanmasında son yıllarda EIA teknikleri immün floresan antikor boyama tekniklerinin yerini almaktadır. Kantitatif solid faz ya da kalitatif membran EIA kitleri kullanılır. Solid faz EIA, anti-RSV antikoru ile kaplı solid bir desteğin RSV antijenini yakalaması esasına dayanır ve sonuçlar spektrofotometre ile kantitatif olarak okunur. Membran EIA ise hasta bası test olarak gelistirilen daha basit ve spektrofotometri gerektirmeyen bir yöntemdir. Respiratuar sekresyon örneği bir membrandan geçirildikten sonra üzerine anti-RSV antikoru eklenir. Örnekte RSV antijeni var ise renk değişikliliği olur ve pozitif sonuç olarak değerlendirilir. EIA yöntemleri ile çok sayıda örnek aynı zamanda değerlendirilebilinir yani otomasyona uygundur. Solid faz EIA'lerde sonuçlar objektif spektrofotometre ile okunur, DFA gibi hem canlı hem cansız virüsün antijenini saptayabilir, deneyimli personel ve floresan mikroskop gerektirmez (16,17,77,78).

9.3.6. İmmünokromatografik yöntem

Bu yöntem, nazofaringeal aspirasyon ve sürüntü örneklerinde RSV füzyon proteininin kalitatif olarak saptanmasında kullanılır. RSV test şeridi, kolloidal altın partiküllerine konjuge olmuş RSV'e özgü monoklonal antikor içerir. Ayrıca şeridin test bölgesinde de

hareketsizleştirilmiş poliklonal antikorlar bulunur. Eğer nazofarengeal örneklerde RSV antijeni mevcut ise bu antijen kolloidal altın partikülleri ile konjuge monoklonal antikorlar ile antijen-antikor kompleksi oluşturur. Bu antijen-antikor kompleksi test şeridi üzerinde hareketsizlestirilmiş antikorlara doğru hareket eder. Bu bölgede oluşan pembe-mor çizgilenme testin pozitif olduğunu gösterir. Geriye kalan konjugat da test seridi üzerinde kontrol bölgesi adı verilen ikinci bir antikor bölgesine doğru aynı şekilde pembe-mor çizgilenme oluşturacak şekilde hareket eder. Bu ikinci çizgilenmenin olması testin uygun şekilde çalıştığının göstergesidir.

Bu yöntemin diğer RSV antijen tanı yöntemlerinden avantajlı yönleri mevcuttur. Direkt immünofloresan yönteminde deneyimli teknisyene ihtiyaç duyulması, floresan mikroskobu gereksinimi ve yeterli miktarda nazofarengeal epitel hücresini içeren örneğin toplanması için deneyimli olma dezavantajları oluşturmaktadır. ELISA yöntemi ise, yorumunun objektif olması, direkt immünfloresandan daha hızlı, daha basit ve daha çok sayıdaki örneğin birlikte incelenmesine olanak sağlaması yönünden tercih edilebilir. Bu yöntemde özellikle eküvyon ile alınan örneklerde duyarlılığın az olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (82). İmmünokromatografik yöntemde ise, testi uygulayan kisinin bu konuda uzman olması gerekmez, deneyimli olmaya, özel laboratuvar kosullarına ve ekipmana ihtiyaç yoktur. Kolay ulaşılabilir, uygulanabilir ve ekonomik oluşu avantajları arasındadır. Onbeş dakika gibi kısa bir sürede, pratik şekilde test uygulanabilmektedir. Diğer virüslerin antijenleri ile çarpraz reaksiyon gözlenmemiştir. Bu testin duyarlılıgı %85-95, özgüllüğü %95-99 arasında değişmektedir.

RSV tanısında kültür ve hızlı antijen testlerinden birinin birlikte kullanılması önerilmektedir. Böylece canlı olmayan virüslerin saptanabilmesiyle yanlış negatif sonuçlar azalır ve kültür sayesinde diğer respiratuar virüslerin de saptanabilmesi sağlanır. Ancak güvenilir DFA olanakları olan laboratuvarlarda bu testle pozitif sonuç alındıgında kültüre gerek kalmayabilir ve sadece RSV antijeni (-) olan klinik örneklerin kültürünün yapılmasıyla iki yöntemin üstün olan yönleri birleştirilmiş olur. Hücre kültürü olanakları ve DFA deneyimi olmayan küçük laboratuarlarda hızlı tanı amacıyla EIA yönteminin güvenilir olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (8,16,17,83,84).

9.3.7. Polimeraz zincir reaksiyonu

Son yıllarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve revers transkripsiyon (RT) ile viral nükleik asit dizinlerinin amplifikasyonuna dayanan yöntemlerin RSV tanısında değeri araştırılmaktadır. RSV genomunun, F glikoproteininin F1 subünitesini kodlayan bölgesine özgü oligonükleotid primerleri kullanılarak geliştirilmiş tekniğin duyarlılığının ve özgünlüğününün yüksek bulunduğunu bildiren çalışmaların yanında, duyarlılığının yüksek olduğunu fakat özgünlüğünün düşük olduğunu bildiren farklı çalışmalar da vardır (78,85,86).

9.3.8. Serolojik testler

Akut ve konvalesan dönemde alınan çift serum örneğinde antikor artışına dayanan serolojik tanı zaman alıcı olduğu için kullanışlı değildir. Ayrıca ufak bebeklerde serolojik yanıt zayıf olabilir ve bazı yöntemlerle tayin edilemeyebilir. Serolojik tanıda EIA sıklıkla kullanılır. Ancak serolojik reaksiyonlar tanıda tercih edilen yöntem değildir. Altı ayın altındaki çocukları kapsayan bir çalışmada serolojik yöntemlerin RSV ile infekte bebeklerin sadece %41'ini saptadığı bildirilmiştir (21,22,79).

Bebeklerde ve çocuklarda spesifik IgM cinsi antikor tayini umut verici olmamıştır (86). Ancak hastalık belirtilerinin baslamasından 10-14 gün sonra serum özgül IgM'ini “kaptür EIA” ile göstermek mümkün olabilmektedir. Bu nedenle bu yöntem antijenle tanı koyma şansını yitirmiş olduğumuz olguların tanısında işe yarayabilir (87).

Serolojik yöntemlerin tanıda olduğu kadar epidemiyolojik çalışmalarda kullanımlarının sınırlı olduğunu belirten çalışmalar vardır. Serolojik reaksiyonlarda kullanılmak üzere rekombinan proteinler üretilmektedir. Böylece tek yapı proteinlerine karsı yanıtları EIA ile saptamak mümkün olmaktadır. Bu da aday aşıların etkilerini saptamada çok yararlı olmaktadır (88).

Enfeksiyonların serolojik tanısı, klasik olarak spesifik IgG ve IgM cinsi antikorların tayinine dayanır. Yeni antijenle karşılaşma geçici IgM cinsi antikorların oluşmasına yol açar. Buna bağlı olarak spesifik IgM cinsi antikorların varlığı primer infeksiyon olarak değerlendirilir. IgM’nin olmadığı IgG pozitifliği ise geçirilmiş enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilir. IgM pozitifliği sadece primer enfeksiyonda görülmez. Persistan enfeksiyonda, reaktivasyonda ve akut EBV enfeksiyonlarında olduğu gibi poliklonal B hücre stimülasyonunun olduğu durumlarda yalancı IgM pozitifliği olabilir. Modern laboratuvarlar, romatoid faktörün varlığına bağlı oluşabilecek yalancı pozitiflik problemini, ya IgM tayini öncesi IgG cinsi antikorları presipite ederek ya da kaptür testleri seçerek çözmüşlerdir. Örneğin alındığı dönemde spesifik IgM düzeyinin düşük oluşu ya da geç ortaya çıkışı IgM cinsi antikorların

saptanamamasına ve primer enfeksiyonun atlanmasına yol açabilir. Bu problem antijen-antikor kompleksinin stabilitesinin göstergesi olan "avidite" tayini ile çözülebilir. Düşük aviditeli IgG primer infeksiyonu, yüksek aviditeli IgG ise geçirilmiş infeksiyonu gösterir. RSV enfeksiyonlu hastalarda da spesifik IgG antikoru aviditesi tayin edilmiştir. Düşük aviditeli antikorları antijeninden ayırmak için EIA ile RSV antikor aviditesi ve titresi incelenmiştir. Maternal orijinli antikor taşıyan çocuklarda aviditenin yüksek olduğu, akut enfeksiyon geçirmekte olan bebeklerde ise aviditenin düşük olduğu saptanmıştır (89,90).

10. Ayırıcı tanı:

RSV'ün ayırıcı tanısında, parainfluenza virüslerinden özellikle parainfluenza tip 3, adenovirüsler ve Chlamydia trachomatis enfeksiyonları düşünülmelidir. İmmün yetmezliği olan çocuklarda Pneumocyctis carinii enfeksiyonunun belirtileri ile karışabileceği de göz ardı edilmemelidir. RSV'ün bazen bakteri nedenli pnömonilerden ayırımı yapılamayabilir. Bunun yanında çevresel allerjenlerin neden olduğu veya yabancı cisim aspirasyonuna bağlı olarak gelisen bronkospastik hastalık olasılığı da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Yine bronşiyolitin ayırıcı tanısında, yabancı cisim aspirasyonu, akut astım atağı, anaflaksi, krup, bakteriyel bronkopnömoni, salisilat zehirlenmesi, bronkopulmoner displazi, konjenital kalp ve akciğer hastalıkları, kistik fibrozis, kardiyak yetmezlik, H tipi trakeoözofageal fistül, primer silyer diskinezi, gastroözofageal reflü, trakeomalazi, bronkomalazi, vasküler ringler akla gelmelidir (3).

11. Klinik

RSV 2 yaşından küçük çocuklarda akut bronşiolit, pnomoni ve üst solunum yolu infeksiyonuna neden olabilir, bazen bu klinik tablolar iç içe saptanabilinir. Hastalığın şiddeti çok farklılıklar göstermektedir. Hafif geçirilebilindiği gibi, yoğun bakım gerektiren ağır klinik tablolar da karşımıza çıkabilir. RSV nedenli bronşiolit ve pnomoniyi birbirinden ayırmak zordur ve birçok bebekte bu iki klinik sendrom birliktedir. Wheezing, ronküs ve rallere hem bronşiolitte, hem de pnomonide rastlanabilinir. RSV infeksiyonlu bebekler, influenza infeksiyonlu bebeklere göre daha çok ASYE belirtisi, daha az ateş gösterirler (7).

Bronşiolitli infant ve çocuklarda, 3-5 gün süren nezle ve öksürük dönemi bulunur. Öksürük derinleşip sıklaşmaya başladıktan sonra solunum sıkıntısı belirir. Genelde beslenmede azalma

hikayesi vardır. Sıklıkla evde viral solunum hastalığı bulguları gösteren biri bulunur. Ateş genellikle subfebrildir veya yoktur. Solunum hızı hastalığın şiddetine bağlı olarak değişebilirse de taşikardi genellikle vardır. Ağır olgularda oral mukozada ve tırnak yataklarında siyanoz bulunur. Solunum yetersizliğine gidişi olan hastalarda dinlenememe, huzursuzluk, toksik görünüm gözlenir. Timpanik membranlar inflame olabilir, nazal konjesyon belirgindir. Yine hastalıuğın şiddetine bağlı olarak göğüs duvarında retraksiyonlar görülebilir. Solunum sıkıntısı 1-2. günlerde maksimuma ulaşır, bundan sonra klinik iyileşme dönemi başlar. İyileşme döneminde wheezing ve ekspiryum fazında uzama 7-10 gün sürebilir.

İnfantların büyük bir kısmında, oskültasyonla özellikle göğsün ön tarafında wheezing saptanır, hatta bazen stetoskop olmadan bu wheezing duyulabilinir. Çoğunlukla inspirasyon sonunda olmak üzere, nadiren de ekspirasyonda saptanabilen krepitasyonlar duyulur. Belirgin solunum yolu obstruksiyonu olanlarda muyene sırasında wheezing saptanamayıp, daha sonraki izlemlerinde bulunabilir. Göğsün hiperinflasyonu sonucunda, karaciğer ve dalak kosta kavsini geçebilir (Tablo 1).

Tablo 1: Akut bronşiolitli çocuklarda görülen semptom ve bulgular

Semptomlar:
Hızlı nefes alıp verme
Göğüs retraksiyonu
Beslenmeyi reddetme
Ateş
Öksürükle birlikte kusma
Hırıltı
Bulgular:
Dakika solunum sayısında artma
Subkostal, interkostal ve suprasternal çekilmeler
Krepitasyonlar
Ateş
Perkusyonla hiperrezonans
Burun kanadı solunum

Wheezing

Homurdanma (Grunting solunum)

Siyanoz

RSV infeksiyonlarının kliniği, risk grubu yüksek hastalarda daha ağır seyretmektedir. İki aylıktan küçük bebeklerde, prematüre doğumlularda, KKH (Konjenital kalp hastalığı) olanlarda, BPD (Bronkopulmoner displazi) veya kistik fibroz varlığında, konjenital veya edinsel immun yetmezliği olanlarda, kemoterapi, kemik iliği veya solid organ nakli sonrası immun yetersizliği gelişenlerde hastalığa bağlı mortalite ve morbidite oranı yüksektir (1,7,9).

RSV infeksiyonlarında klinik gidiş, yaş ile de yakından ilgilidir. Altı haftalıktan küçük bebeklerde alt solunum yolu infeksiyonu belirtileri hafif veya şiddetli olabilir. Ancak sistemik bulgular genellikle ön plandadır, hafif ateş, irritabilite, letarji ve emmemenin eşlik ettiği sepsis belirtileri gözlenebilir. Apneye neden olabilir (7,9,91,92).

Bronşiolit ve pnomoni yanında, farenjit, konjuktivit, krup (nadiren) ve akut otitis mediaya da neden olabilir. Tüm krup olgularının %4'ünden azında etkenin RSV olduğu bildirilmektedir. Orta kulağın infeksiyonu veya östaki tüp disfonksiyonunun kolaylaştırılması yoluyla otitis mediaya neden olabilir (30,92,93).

Büyük çocuklarda ve yetişkinlerde ise RSV infeksiyonları, kendini tekrarlayan üst solunum yolu infeksiyonu veya trakeobronşit şeklinde gösterir. %15 oranında yetişkinlerde asemptomatik infeksiyon görülebilir. Soğuk algınlığı daha uzun ve daha ağır gidişlidir. Yine yetişkin grupta konjenital veya edinsel immun yetersizliği olanlarda ağır RSV infeksiyonlarına rastlanır. Yaşlı bakımevlerinde de dalgınlara neden olabilir (3,27,29,94,95).

RSV nadiren santral sinir sistemi hastalığı ile ilşkili bulunmuştur, ancak bu hastalıklardaki rolü kesin belirlenememiştir. Menenjit, myelit ve ataksi gibi hastalıklarda gösterilmiştir. Bu durum koinsidans olarak düşünülmesine rağmen, menenjit ve myelitli bazı hastaların beyin-omurilik sıvısında RSV antikorları saptanmıştır (30).

12. Tedavi

12.1.Destek tedavisi

RSV bronşiolitlerinde etkili bir tedavi olmaması ve literatürde antiviral, bronkodilatör ve antiinflamatuar tedavi hakkında çelişkili bilgiler tutarsız tedavi stratejilerine neden olmaktadır. Ancak RSV ile oluşan ASYE'larının tedavisinde destekleyici tedavi çok önemlidir ve hastaların çoğunda tek başına yeterlidir. İyi hidrasyonun sağlanması için bol su ve sulu gıdalar verilmesi, beslenme güçlüğü veya solunum sıkıntısı olanlarda intravenöz hidrasyonun sağlanması, hipoksemide nemli oksijen tedavisi verilmesi, burun tıkanıklığında serum fizyolojik, ateşli durumlarda asetaminofen kullanılması gibi destekleyici tedavilerin gerekliliği kaçınılmazdır (1,9,96).

12.2.Bronkodilatatör tedavi

Bronkodilatör tedavi, çok yaygın olarak kullanılmasına rağmen, tedavideki yeri tartışmalıdır. Genel olarak; wheezingi olan hastalara β-agonist ajanların aerosol olarak uygulaması sonucunda, eğer solunum sıkıntısında, wheezingde, ekspiryum uzunluğu ve ronküslerde azalma ve oksijen satürasyonunda düzelme ile yanıt alınıyorsa tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. En çok tercih edilenler albüterol ve salbütamoldür (23,24,30,96,97).

12.3. Steroid tedavisi

Steroidlerin bronşiolitle ilişkili enflamasyona etkili olması gerektiği düşünülmesine rağmen, tedavinin rolünü araştıran çalışmalarda klinik bir yarar gösterilememiştir. Ayrıca salbutamol ile birlikte deksametazon kullanımı da herhangi bir kısa ya da uzun etkili ek fayda sağlamamıştır. Steroidlerin bronşiolitli bebeklerde herhangi bir yarar sağlamamasında yaşın önemli bir faktör olduğu düşünülmüştür. İki yaşın altındaki bebeklerde wheezing esas olarak intrensek olarak daha dar olan havayollarına bağlı olduğu için steroidlerin antiinflamatuar etkisinden yararlanmadıkları sonucuna varılmıştır. Bu nedenle bronşiolit tedavisinde steroidler önerilmemektedir (30,42,96,98,99,100).

12.4. Antibiyotik tedavisi

Akut bronşiyolitli hastaların tedavisinde antibiyotik kullanımının yeri yoktur. Enfeksiyon göstergelerinin kuvvetli pozitif olduğu durumlar, genel durum kötülüğü, yüksek ateş, akciğer grafi bulgularında konsolidasyon varlığı ve sepsis gibi durumlarda destek tedavisine eklenmelidir.

12.5. Ribavirin tedavisi

Ribavirin, guanozin ve inozine benzeyen sentetik bir nükleozid analoğudur. Messenger RNA'nın ekspresyonunu etkileyerek viral protein sentezini inhibe eder (101). Ribavirinin invitro olarak RSV'a karşı antiviral aktivitesi vardır ve yüksek riskli ağır RSV infeksiyonlu hospitalize infant ve genç çocuklarda kullanılmaktadır. Alt solunum yollarına da ulaşması için aerosol yol tercih edilmektedir. 1-7 gün, günde 12-20 saat uygulanabilinir.

RSV infeksiyonunun tedavisinde ribavirin kullanımı, fiyatı, aerosol yolla uygulanması, potansiyel toksisitesi etkinliği hakkındaki çelişkili sonuçları nedeniyle tartışmalıdır. Mekanik ventilatörlü hastalarda ribavirin uygulanması sonucu, ventilatörde kalınan gün sayısında, oksijen ihtiyacında ve hastanede kalma süresinde azalma saptanmıştır. Yine ribavirinin solunum bulgu ve semptomlarını daha hızlı iyileştirdiği, oksijenizasyonu arttırdığı ve RSV titrasyonunu azalttığı bulumuştur. Bu çalışmalar ribavirinin seçilmiş yüksek riskli infantlarda kullanımını desteklemektedir. Maliyetinin yüksek olması ve normal konaklarda kanıtlanmıs etkinliğinin olmaması nedeniyle risk faktörü olmayan bebeklerde rutin kullanımı henüz uygun değildir (7,101,102). Ribavirin aerosol tedavisi, ağır RSV infeksiyonu için risk altında olan şu infant ve çocuklarda düşünülmelidir (103,104):

- Komplike konjenital kalp hastalığı ve bronkopulmoner displazi, kistik fibroz gibi kronik akciğer hastalığı olanlar
- 6 haftadan küçük prematüre infantlar
- İmmunosupresif hastalığı olanlar veya immunosupresif tedavi görenler
- Multipl konjenital anomalili çocuklar, nörolojik veya metabolik hastalığı olanlar

Ribavirin 1986 yılında RSV'ün neden oldugu ASYE'ların tedavisinde ciddi olarak hasta, yüksek riskli ve mekanik ventilatör tedavisi almayan hastalarda kullanımı için Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır.

12.6. Antiinflamatuar tedavi

Atopisi olan akut bronşiolitli hastalarda, kromolin sodyum ile 2-4 ay süre ile uygulanan tedavilerin, tekrarlayan wheezing ataklarını önlediği bildirilmiştir (105).

12.7. IVIG tedavisi

RSV infeksiyonuna bağlı solunum bulguları ortaya çıktığında virus zaten solunum epitelyum hücrelerine penetre olduğundan, IVIG ün RSV infeksiyonlarının tedavisinde yeri olmadığı düşünülmektedir (10,96,101,106).

12.6. Rekombinant İnterferon (INF) alfa-2a tedavisi

Rekombinant INF alfa-2a ile yapılan in vitro çalısmalarda olumlu sonuçlar alınmıştır. Ancak RSV ile enfekte çocuklarda yararlılığı ve yan etkilerine ait yapılan çalışmaların yetersizliği nedeniyle kullanılamamaktadır. Sung ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, rekombinant interferon tedavisinin bronşiyolit morbiditesi üzerindeki etkilerini ve bulaştırıcılık süresi üzerinde etki sağlayıp sağlamadığını araştırmışlardır. Sonuç olarak plasebo alan gruba göre ilk 3 gün boyunca tüm klinik düzelmelerin daha fazla olduğunu ancak viral bulaştırıcılık süresinin değişmediğini görmüşlerdir (26,107).

12.7. A vitamini tedavisi

Serum vitamin A ve retinol bağlayan protein düzeyleri, RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan bebeklerde düşük bulunmustur. Bu nedenle RSV enfeksiyonlu hastalara A vitamini verilmiş ancak herhangi bir yararı gösterilememiştir (30,108).

13. Korunma

RSV infeksiyonlarından korunmada etkili bir aşı mevcut değildir. 1960'lı yıllarda formalinle inaktive aşı üretilmiştir (29,103). Bu aşı ile immünize edilenlerde F glikoproteinine karşı yüksek titrede antikor gelişmesine rağmen bu antikorlar düşük düzeyde nötralizan aktivite göstermişlerdir. Ayrıca formalin inaktivasyonu, RSV F glikoproteinindeki koruyucu epitopların antijenitesini selektif olarak azaltmıştır (3). Canlı atenüe virüsün subkutan olarak verilmesi ile yapılan diğer bir çalışmada yararlı veya zararlı etkiler tesbit edilmemiştir (109). Günümüzde F-G glikoprotein kombine aşısı ile cotton ratlarda yapılan çalısmalara ümit vericidir (1). Halen hayvan modelleri üzerinde aşı geliştirme çalısmaları devam etmektedir (42). Pasif bağışıklık değerlendirildiğinde, anne sütünde özgül anti-RSV IgA'lar bulunmaktadır. Bu antikorların da yenidoğanlarda RSV'e karsı tam bir bağışıklık sağlamadığı bilinmektedir. Son dönemde özellikle prematüre bebekler, kronik akciğer ve kalp hastalığı olan çocuklarda uygulanmak üzere yeni immünoterapötik ajanlar bulunmuştur (110). Bunlardan biri, saflastırılmıs insan kaynaklı IgG olan RespiGAM'dır. RSV'e karsı koruyucu antikor içerir ve intravenöz olarak uygulanır. Hastalığın şiddetli formlarının oluşumunu

azalttığı yolunda çalışmalar vardır. Bu nedenle yüksek risk grubundaki hastalara uygulanması önerilmektedir. RespiGAM'ın dezavantajları arasında, uygulama yönteminin güç olması ve uzun sürmesi, uygulama sonrası canlı aşı yapımını geciktirmesi, RSV'ün sık görüldüğü mevsimden önce başlanılıp ayda 1 kez olarak mevsim boyu uygulanması ve kan kaynaklı patojenleri bulaştırma riski sayılabilir (111,112). Bu uygulama yerini, 1998 yılında FDA tarafından onaylanan RSV monoklonal antikorun intramüsküler formu olan Palimizuvab'a (Synagis) bırakmıştır. RSV'ün F proteininin A epitopuna karsı geliştirilmis insan kaynaklı monoklonal bir antikordur (113).

RSV immunglobulinin (RSV IVIG) intravenöz olarak 24 aydan küçük bronkopulmoner displazili veya 35 gestasyon haftasından küçük doğmuş çocukları korumak için verilmesi uygun bulunmuştur. RSV immunglobulini yüksek titrede RSV nötralizan antikoru olan donörlerden hazırlanır. 15 ml/kg veya 750 mg/kg olarak, ayda bir kez, RSV döneminde veya hemen önce verilir. Amerikan Pediatri Akademisi, İnfeksiyon Hastalıklar Komitesinin RSV IVIG için önerileri şunlardır:

- RSV IVIG profilaksisi RSV infeksiyonundan önceki 6 ay içinde oksijen tedavisi alan 2 yaştan küçük infant ve çocuklarda düşünülmelidir. Altta yatan ağır akciğer hastalığı olan bronkopulmoner displazili hastalar, profilaksiden iki RSV döneminde klinik olarak yararlanabilir, altta yatan hastalığı daha az ağır olanlar, profilaksiden sadece 1 yıl faydalanabilirler.

- Gestasyonel yaşı 32 hafta veya daha az olan, bronkopulmoner displazisi olmayan infantlar da RSV-IVIG tedavisinden faydalanabilirler. Majör risk faktörleri, gestasyonel yaşı ve RSV sezonunun başlangıcındakikronolojik yaşı göz önüne alınmalıdır. Gestasyon haftası 28 hafta veya daha küçük olanlar, 12 aya kadar olan profilaksiden faydalanırlar. Gestasyon haftası 29-32 hafta olanlar, 6 aya kadar profilaksiden fayda görürler. Profilaksi kararını vermede bölgesel hospitalizasyon oranları dikkate alınmalıdır.

- RSV-IVIG profilaksisi konjenital kalp hastalıkları için önerilmemektedir. Mevcut bilgiler RSV-IVIG'in siyanotik konjenital kalp hastalıklarında kullanılmaması gerektiğini göstermektedir. Bununla birlikte, bronkopulmoner displazili ve/veya prematüre hastalar da ventriküler septal defekt veya patent ductus arteriosus gibi asemptomatik konjenital kalp hastalığı varsa profilaksiden faydalanabilirler.

- RSV-IVIG'nin gerek terapotik, gerekse profilaktik olarak immun supresif hastalarda kullanımına ilişkin pek fazla randomize çalışma yoktur. Kombine immun yetersizlik veya HIV infeksiyonu gibi ağır immun yetmezliği olan hastalar, RSV-IVIG den faydalanabilirler. Bu infant ve çocuklar, aylık intravenöz immunglobulin infuzyonu alıyorlarsa, RSV-IVIG'den fayda görebilirler.

- Pediatrik yoğun bakım ünitesinde yatan yüksek riskli infant ve çocuklarda RSV salgını sırasında RSV-IVIG ihtiyacı ve etkinliği dökümante edilmemiştir. Ancak infeksiyona karşı kontrol önlemlerinin alınması mutlaka gerekir.

RSV profilaksisine RSV sezonundan önce başlanmalı, sezon sonunda bitirilmelidir. ABD de salgınlar arasında bölgesel farklılıklar olmakla birlikte, Kasım-Aralık arasında başladığı ve Mart-Mayıs arasında sonlandığı bildirilmektedir. Ülkemizde de optimum zamanın saptanması için, düzenli tutulmuş halk sağlığı ve/veya diyagnostik viroloji kayıtlarına ihtiyaç vardır.

RSV için profilaksi alan çocuklarda kızamık-kabakulak-kızamıkçık ve suçiçeği aşıları, son dozdan 9 ay sonrasına ertelenmelidir. RSV IVIG kullanımı primer aşı takviminde değişikliğe neden olmamakla birlikte, DTP,DTaP, hemofilus influenza ve OPV'a karşı uygun immun yanıtın sağlanması için ek doz aşıya ihtiyaç olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak mevcut bilgiler, bu ek doz aşı ihtiyacını desteklememektedir.

Nozokomiyal RSV infeksiyonlarının kontrolü, infekte hasta, personel ve ziyaretçilerin hastaneye girmesiyle komplike bir hal alır. RSV infeksiyonunun pik yaptığı dönemde hastaneye yatırılan birçok infant ve çocuk, RSV ile infekte olabilir. Bu nedenle bazı önlemlerin alınması gerekir. RSV infekte hastanın erken tanınması, uygun önlemlerin hemen alınmasında çok önemlidir.

Büyük salgınlarda alınacak önlemler, RSV infeksiyonu düşünülen hastaların laboratuar olarak değerlendirilmesi, solunum yolu infeksiyonu olan ziyaretçilerin içeri sokulmaması, RSV veya solunum yolu infeksiyonu olan personelin infant bakımında görev almaması, infekte hasta ve personelin ayrılması, sık el yıkamanın ve yüzey temizliğinin titzlikle uygulanmasıdır. Bu önlemler özellikle kardiyak, pulmoner veya immun sistem problemi olan hastalarda hastalığın yayılmasını önlemede çok önemlidir. Yüksek riskli infantlarda RSVden korunmada kritik nokta, aileye ve bakım

veren kişilere infeksiyona maruz kalma sıklığının azaltılmasının önemini vurgulamaktır. Bulaşıcı tüm materyalle teması kesme ve el yıkama, koruyucu önlemlerin başında gelmektedir.

14. Komplikasyonlar

RSV nedeniyle hastaneye yatırılan bebekler ve süt çocuklarında mortalite %0.5-1.5 olarak bildirilmektedir. Ancak altta yatan solunum, kardiyak, nörolojik problemi olan hastalarda ve immun sistem baskılanması olan çocuklarda bu oran %37'lere kadar yükselmektedir(4).

RSV ile olan infeksiyonlarda en önemli klinik sonuçlardan biri de solunumun durmasıdır. Yapılan çalışmalarda apne sıklığı %16-20 oranında, özellikle prematüre bebeklerde daha fazla olmak üzere bildirilmiştir. Apne tipinin obstruktif olmayan tipte olması nedeniyle, daha sonradan oluşacak apne epizodları için risk oluşturmadığı düşünülmektedir (114).

Apne yanında özellikle küçük bebeklerde saptanan aspirasyon da görülebilecek önemli komplikasyonlar arasındadır.

Bebeklik döneminde geçirilen RSV'nin en önemli uzun süreli sonuçlarından biri de, pulmoner fonksiyonlarda uzun sürede değişikliklere yol açabilmesidir. Bronşiyolit sonrasında gelişen tekrarlayan hışıltı ataklarına % 50 sıklıkta rastlanmaktadır. Çalısmalarda ayrıca, RSV enfeksiyonunun in vivo ve in vitro olarak transkripsiyon faktörlerini aktive ettiği ve bunun sonucunda IL-1β, IL-6, IL-10, IL-11 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve IL-8, RANTES, makrofaj inflamatuarprotein 1α gibi kemokinlerin salındıgı gösterilmiştir (115). Reaktif hava yolu hastalığı ile RSV enfeksiyonu arasındaki bağın, bu inflamatuar sitokinlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sitokinler, B lenfositleri IgE üretimi için uyarmaktadır. Ek olarak allerjik yanıtlarda ortaya çıkan eozinofilleri, monositleri ve T lenfositleri de uyarmaktadır (58).

RSV infeksiyonlarından sonra nadir olarak santral sinir sistemi bozuklukları (menenjit, miyelit, ataksi, hemipleji), kardiyak patolojiler (miyokardit, aritmiler) ve gövdede, yüzde belirgin olan ekzantemler rapor edilmistir (116,117,118).

Prognoz

RSV, tüm dünyada yaygın bir enfeksiyon olup tüm yaş gruplarında hastalık oluşturabilir. Büyük çocuk ve yetişkinlerde hastalık hafif seyreder ve çoğunlukla komplikasyonsuz olarak iyileşir (28). Oysa bebeklerde hastanede bakım gerektirecek ağırlıkta akut ASYE'una sebep olabilmektedir. Yaşın yanında cinsiyet ve sosyoekonomik faktörler de RSV'e bağlı hastalığın ortaya çıkışında etkili faktörlerdir (119).

Hastalık nadiren asemptomatik olup daha çok büyük çocuk ve yetiskinlerde soğuk algınlığı benzeri tabloya neden olur (25). Bebeklerde genelde hem üst hem de alt solunum yolları tutulur. ASYE gelişen komplikasyonsuz vakalarda klinik 3-4 gün içinde kendiliğinden düzelme gösterir. Ancak virüsün varlığı 2-3 haftaya kadar uzayabileceği gibi pulmoner fonksiyon testlerindeki anormallikler de bir ay hatta bir yıl kadar sürebilmektedir (120).

Kardiyopulmoner hastalık ve immün yetmezlik gibi altta yatan hastalığı olan bebeklerde ağır RSV enfeksiyonu sık görülmektedir (121,122). Prematüre bebeklerde mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmektedir(121). Normalde RSV'a bağlı ASYE olan bebeklerde ve çocuklarda ölüm oranı %1'in altındayken, risk grubundaki hastalarda bu oran %3-5'in üzerindedir (123,124).

GEREÇLER VE YÖNTEM

Ekim 1996-Mart 1997 tarihleri arasında, SSK Bakırköy Doğumevi, Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisinde müşahedeye alınan veya Süt Çocuğu Servisinde yatırılıp takip edilen, Bronşiolit tanısı alan 2 yaş altındaki 68 çocuk çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak yine 2 yaş altındaki sağlıklı hiçbir şikayeti olmayan, sağlam çocuk kontrollerine gelen 44 çocuk incelendi.

Tekrarlayan hışıltılı solunum öyküsü olan bebekler, eşlik eden ciddi hastalığı bulunanlar (sepsis, menenjit vb.), ciddi nörolojik ve metabolik bozukluğu olan bebekler, daha önceden bilinen immün yetersizliği olan çocuklar, yaşı 1 aydan küçük ve 24 aydan büyük olanlar ve ailenin onamının alınamadığı bebekler çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan çocuklara bronşiolit tanısı klinik olarak konuldu. Son birkaç gün içinde üst solunum yolu hastalığı bulguları olan ve wheezing (duyulabilir ve/veya dinlenebilir) saptanan hastalar bronşiolit olarak kabul edildi. Tüm hastalara ek 1de görülen anket formu uygulandı. Anamnez bilgileri olarak yaş, cinsiyet, başvuru anındaki şikayetleri, şikayetlerinin başlangıç süresi, ailedeki kişi sayısı, sigara öyküsü, kardeş sayıları, aylık gelir, ısınma şekli, daha önceden şikayet varlığı, anne sütü alma süresi, çocuğun bakımını birincil olarak kimin üstlendiği ve bakım koşulları, beslenme anamnezi, çocuğun ek hastalığının olup olmadığı ve eş zamanlı aile fertlerinde üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu mevcudiyeti öğrenilerek, bu bilgiler fizik muayene bulgularıyla birlikte tez çalışma formuna kaydedildi (EK-1). Hastaların bir kısmı Acil Serviste müşahede altında izlenirken, kliniği ağır seyredenler Süt Çocuğu Servisine yatırıldı. Bronşiolitli hastalar arasında hospitalizasyon oranı çıkarıldı.

Çalışmaya alınan hastalardan nazofaringeal aspirat örnekleri alındı. Bebek sırtüstü pozisyonda yatırılarak elleri ve başı bir yardımcı tarafından sabitleştirildikten sonra çocuğun yaşına uygun 6 veya 8 FR çapında polietilen nazogastrik beslenme sondası nazofarenks uzunluğuna göre kısaltılarak herhangi bir burun deliğinden nazofarenkse ilerletilip, içerisine %0.9'luk NaCl (serum fizyolojik) çekilmiş 2 ml'lik steril enjektörlerle nazofarenks yıkandı ve verilen sıvı aspire edilerek enjektörün içine alındı.

Alınan materyaller, +2 ila -8 derece arasında en fazla 24 saate kadar bekletildi. Buharlaşma ve kontaminasyonu önlemek için materyal alınan kapların ağzı parafilm ile kapatıldı. Materyaller Kallestad Pathfinder RSV EIA kiti ile çalışılarak, nazofaringeal aspiratlardaki RSV antijeni pozitifliği tespit edildi. Sonuçlar spektrofotometride okunarak değerlendirildi. Testin

hastalığın ileri dönemlerinde, kültürde olduğu gibi yalancı negatif sonuç verebileceği düşünüldüğünden, çalışmaya alınan hastaların en fazla 3 günden beri semptom göstermesine dikkat edildi. Mevcut veriler Ki-kare ve student-t testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Kontrol grubundaki hastalarda nazofaringeal aspirat alınmadı. Kontrol grubu, polikliniğimize izlem amaçlı gelen, solunum yolu şikayeti olmayan hastalardan oluşturuldu.

Hematolojik parametreler, Coulter Counter Composite Patient Report From Analysers ile belirlendi. Hastaların periferik yaymaları, hastanemiz Hematoloji Laboratuarında, parmak ucundan alınan kan ile, May-Gruenwald, Giemsa boyaları kullanarak, aynı pediatrik hematolog tarafından değerlendirildi. Reaktif lenfosit oranı saptandı. Hücreler morfolojik özelliklerine göre, tip I monositoid Downey hücreleri, tip II plazmositoid Downey hücreleri, tip III blastoid Downey hücreleri olarak sınıflandırıldı. Yuvarlak nükleuslu, fasulye şeklinde veya lobule, nükleolus içermeyen hücreler tip I, koyu mavi stoplazmalı, immatür nükleusu olan hücreler tip II, nükleolusu da olan,stoplazmalarında vokuol olabilen hücreler tip III olarak kabul edildi.

Bulgular

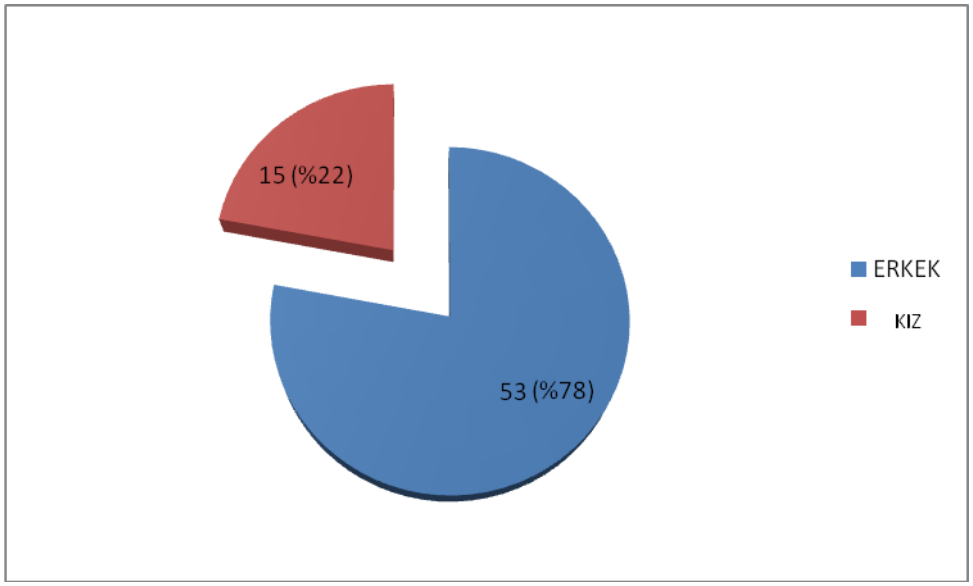
SSK Bakırköy Doğumevi Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesine 18 Ekim 1996-1 Mart 1997 tarihleri arasında bronşiolit tanısı alan 68 çocuk çalışmaya alındı.

Hastaların yaş ortalaması 8.46±5.85 ay (17 gün-23 ay arası) idi. Kontrol grubunda ise 7.53±6.57 ay (36 gün-23 ay arası) yaş ortalaması olan çocuklar bulunmaktaydı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ortalaması arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0.78). Yaş dağılımına bakıldığında hastaların 10'u (%14) 0-3 ay, 23'ü (%34) 3-6 ay, 14'ü (%20.5) 6-9 ay, 6'sı (%9) 9-12 ay, 6'sı (%9) 12-15 ay, 4'ü (%6) 15-18 ay, 1'i (%1.5) 18-21 ay, 4'ü (%6) 21-24 ay arasında idi. Hastaların çoğunluğunu (%49) 6 ay altındaki hastalar oluşturmaktaydı.

Tablo 2: Hastaların yaşa göre dağılımı

Çalışma grubu Bronşiolit tanılı tüm hastalar	Sayı (n)	Yüzde (%)
0-3 ay	10	14
3-6 ay	23	34
6-9 ay	14	20.5
9-12 ay	6	9
12-15 ay	6	9
15-18 ay	4	6
18-21 ay	1	1.5
21-24 ay	4	6
Toplam	68	100

Hastaların 53'ü erkek (% 78), 15'i (%22) kızdı. Kontrol grubu ise 24 erkek (%54.5), 20 kız (%45.5) hastadan oluşmaktaydı.



Şekil 1: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Tüm hastaların 60'ında (%88.2) enzim immunoassay yöntemi ile nazogaringeal aspiratta RSV pozitifliği saptandı. RSV (+) olan olguların aylara göre dağılımı incelendiğinde yine hastaların çoğunluğunu 6 ay altındaki hastalar oluşturmaktaydı (Tablo 3). Cinsiyet olarak incelendiğinde RSV (+) olan hastaların 46'sı erkek (%76.6), 14'ü kızdı (%23.3). Kontrol grubu ise 24 erkek (%54.5), 20 kız çocuktan (45.5) oluşmaktaydı (Tablo 4). Hastaların yaş grupları ve cinsiyet dağılımı arasında, RSV pozitifliği açısından RSV(+) ve (-) grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.6, p=0.7). Cinsiyet açısından incelendiğinde çalışma grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark vardı (p=0.01).

Tablo 3: RSV (+), (-) olguların ve kontrol grubunun yaşa göre dağılımı

	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu
	RSV (+) n (%)	RSV (-) n (%)	n (%)
0-3 ay	8 (13)	2 (25)	19 (43)
3-6 ay	20 (33)	3 (37.5)	6 (14)
6-9 ay	14 (23)	0 (0)	5 (11)
9-12 ay	4 (7)	2 (25)	5 (11)
12-15 ay	6 (10)	0 (0)	2 (5)
15-18 ay	4 (7)	0 (0)	4 (9)
18-21 ay	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)
21-24 ay	4 (7)	0 (0)	3 (7)
Toplam	60	8	44

Tablo 4: RSV (+), (-) olguların ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı

	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu
	RSV (+) n (%)	RSV (-) n (%)	n (%)
Kız	14 (23.3)	1 (12.5)	20 (45.5)
Erkek	46 (76.6)	7 (87.5)	24 (54.5)

Hastaların aylara göre dağılımı incelendiğinde, infeksiyonun en fazla Aralık ayında görüldüğü ve aylar arasında infeksiyonun görülmesi açısından anlamlı derecede fark olduğu gözlendi (p=0.02). Çalışma 18 Ekimden itibaren yapıldığından ve Ekim ayının tümünü kapsamadığından, Ekim ayı istatistiksel değerlendirmeye alınmadı (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların aylara göre dağılımı

Aylar	RSV (+) n (%)	RSV (-) n (%)	Toplam (%)
Kasım	12 (19)	1 (1.5)	13 (20)
Aralık	21 (33)	2 (3)	23 (36)
Ocak	16 (25)	4 (6)	20 (31.2)
Şubat	8 (12.5)	0 (0)	8 (12.5)

Semptom ve bulgular değerlendirildiğinde, öksürük ve interkostal çekilme en fazla görülenlerdendi. Hasta semptom (öksürük, hırıltı, sık ve zor nefes alıp verme, burun akıntısı, ateş, beslenmeyi reddetme, hapşırma, konjuktivit) ve bulgularla (subkostal ve interkostal çekilme, krepitasyonlar, wheezing, taşipne, burun kanadı solunum, siyanoz, lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali, apne) RSV pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Kulak akıntısının RSV (+) grupta daha fazla olduğu gözlendi (p=0.03)(Tablo 6 ve 7).

Tablo 6: RSV (+) ve (-) hastaların semptomlara göre dağılımı

Semptomlar	RSV (+)		RSV (-)		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Öksürük	59	98	8	100	67	3498.5	0.4
Hırıltı	56	93	8	100	64	94.9	0.74
Sık nefes alıp verme	51	85	6	75	57	83.8	0.5
Zor nefes alıp verme	48	80	5	75	53	77.9	0.45
Burun akıntısı	27	45	4	50	31	45.6	0.5
Ateş	26	43	2	25	28	41.2	0.2
Beslenmeyi reddetme	23	38	1	12.5	24	35.3	0.158
Hapşırma	20	33	3	37.5	23	33.8	0.12
Kulak akıntısı	13	22	0	0	13	19.1	**0.03**
Konjuktivit	8	13	1	12.5	9	13.2	0.4

Tablo 7: RSV (+) ve (-) hastaların bulgulara göre dağılımı

Bulgular	RSV (+)		RSV (-)		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	
Subkostal çekilme	40	67	4	50	44	65	
İnterkostal çekilme	40	67	4	50	44	65	
Krepitasyon	21	35	3	37.5	24	35	
Wheezing	14	23	3	37.5	17	25	
Taşipne	13	22	0	0	13	19	
Burun kanadı solunum	9	15	0	0	9	13	
Siyanoz	5	8	0	0	5	7	
Lenfadenopati	3	5	1	12.5	4	6	
Hepatomegali	2	3	0	0	2	3	
Splenomegali	1	1.7	0	0	1	1.5	0.85
Apne	1	1.7	0	0	1	1.5	0.85

Anne sütü alma süresi, bronşiolitli grupta 4.9±4.2 ay, RSV (+) olanlarda 5.13±4.4 ay, kontrol grubunda ise 8.2±5.4 ay olarak bulundu. Bu değerlerle anne sütü alma süresi, hem bronşiolit grubunda, hem de RSV (+) olanlarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda az bulundu. ($p<0.001$).

Olguların 36 tanesinde (%53) daha önceden geçirilmiş en az 2 tane bronşiolit atağı bulunmaktaydı. Onbir olguda ise bu atakların sayısı 1'den fazlaydı. (3 hastada 3 atak, 2 hastada 2 atak vardı. Altı hastada ise tekrarlayan ataklar olup, bunlar wheezy infant olarak kabul edildi).

Bronşiolitli çocukların 15'inde (%22), RSV (+) hastaların 13'ünde (%21.7) aile bireylerinde astım öyküsü bulunurken, kontrol grubu hastalarının 10'unda (%22.6) bu öykü mevcuttu. Aile öyküsünün bulunması ile RSV infeksiyonu geçirme arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0.2). Ancak wheezy infantlar ele alındığında, bu gruptaki hastaların 3'ünde (%50) ailede astım öyküsü vardı. Bu oran, kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti (p=0.0081).

Isınmak için, RSV (+) olanlarda 3 kişi (%4.4) elektrik sobası, 42'si (%61.76) kömür sobası, 1 kişi (%1.47) kömür+elektrik sobası, 5 kişi (%7.35) doğalgaz, 4 kişi (%5.88) kalorifer, 4 kişi (%5.88) odun sobası, 1 kişi (%1.47) katalitik kullanmaktaydı. Kömür sobası ve odun sobası kullanma açısından, RSV bronşiolitleri ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu (p=0.2). Ancak doğal gaz kullananların oranı, kontrol grubunda anlamlı oranda yüksekti (p<0.05).

Ortalama aylık gelir, bronşiolit grubunda 28.461.538±15.091.726, RSV (+) olanlarda 27.061.403±11.549.223, kontrol grubunda ise 47.681.818±31.747.933 idi. Kontrol grubunun aylık geliri, RSV grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu (p<0.001).

Kalabalık ortamların bronşiolit üzerine etkisini saptamak için ailedeki kişi sayısı karşılaştırıldı. Bronşiolitli çocukların aileleri 5.08±2.32 kişiden, kontrol grubununki ise 4.36±1.43 kişiden oluşuyordu. Ailede yaşayan kişi sayısı açısından iki grup arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Bronşiolitli hastaların 40'ında, RSV grubunda 36 hastada, kontrol grubunda 16 hastada ailede sigara içme öyküsü vardı. Ailede sigara içenlerin varlığı, RSV grubunda ve bronşiolitli hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti (p=0.01).

Ailede alerji öyküsü olması açısından, çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldı. Çalışma grubunda 11 hastada, kontrol grubunda 10 hastada ailede alerji öyküsü mevcuttu. İki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.7)

Bronşiolit tanısı alan 68 hastanın 27 tanesinde (%40) altta yatan başka bir hastalık mevcuttu. Prematürelik 12 hastada (%17.6), konjenital kalp hastalığı 9 hastada (%13), Down Sendromu 4 hastada (%5.9), Down sendromu+ konjenital kalp hastalığı 3 hastada (%4.4), osteogenesis imperfekta 1 hastada (%1.5), nöromotor retardasyon 1 hastada (%1.5) mevcuttu. Konjenital kalp hastalıklarının 6'sını VSD, 3'ünü ASD, 2'sini PDA, 2'sini patent foramen ovale, 1'ini trikuspid stenozu, 1'ini atriel septal anevrizma, 1'ini mitral yetmezliği oluşturuyordu.

RSV infeksiyonlarının hematolojik sistem üzerine etkisini araştırmak amacıyla, hastaların hematokrit, lökosit ve trombosit değerleri ile periferik yaymaları, kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Çalışma grubundaki hastaların 12 tanesinde (%17.65) periferik yayma incelemesinde reaktif lenfosit mevcuttu. Bu hastaların 4'ünde monositoid Downey, 5'inde plazmositoid Downey, 2 hastada plazmositoid ve monositoid Downey, 1 hastada da monositoid ve blastoid Downey hücrelerine rastlandı. Reaktif lenfosit oranı, kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti ($p<0.001$). Reaktif lenfosit saptanan 12 hastanın 8'inde (%66.6) bu hücrelerin oranı %5 ve altında iken, 4'ünde (%33.3) bu oran %10 idi.

Bronşiolitli hastaların lökosit sayısı 13040±4779 iken, kontrol grubunda bu sayı 10027±2254 idi. Bronşiolitli grubun lökosit sayısı ile, kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.1$).

Çalışma grubunun trombosit sayısı 377429±103485, kontrol grubunun trombosit sayısı 344049±75878 bulundu. Bronşiolitli hastaların ve RSV (+) olanların trombosit sayısı ile kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0.6$).

Bronşiolitli hastaların ortalama hematokrit sayısı 32.65±4.35, kontrol grubunun ise 31.27±2.974 idi. Çalışma grubunun hematokrit değerleri, kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen aralarında istatiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.1$).

RSV (+) 60 hastanın 27 tanesinde (%45) müşahede biriminde tedavi yeterli olurken, 33 hastanın (%55) takip ve tedavisi için servise yatışı gerekli oldu. RSV infeksiyonu nedeni ile hiçbir hasta kaybedilmedi.

Tartışma

Solunum sistemi enfeksiyonuna yol açan birçok virus olmasına rağmen, viral etyolojik ayırıcı tanı uygulanabilmesi, uzun süre pek mümkün olamamıştır. Ancak antiviral ajanların artmaya başlaması, bazılarının dar spektrumlu oluşu, viruslerin hastane infeksiyonları ve epidemilerden sorumlu olduğunun anlaşılması, gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi bilincinin de yaygınlaşması ile solunum yolu enfeksiyonu etkeni virüslerin tanısında da hızlı tanı yöntemlerine gereksinim olmuştur (125,126,127).

Bronşiyolit, bebek ve küçük çocuklarda alt solunum yollarını tutan ve küçük hava yollarında obstrüksiyonla sonuçlanan, yaygın, akut, bulaşıcı bir hastalıktır. Bronşiolit hayatın ilk 2 yılında en sık görülen at solunum yolu infeksiyonudur. Alt solunum yolu enfeksiyonlarının etiyolojisinde, çoğunlukla viral ajanlar sorumlu tutulmaktadır (128). Solunum sinsisyal virüsü de, bütün dünyada bebek ve çocuklardaki viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli sebebidir. Tüm viral enfeksiyonların %45-83'ünü RSV enfeksiyonları oluşturmaktadır. RSV enfeksiyonunu, parainfluenza virus tip 1, 2, 3, influenza A, B ve adenovirüsler izlemektedir (129,130).

RSV enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında rutin olarak kullanılan yöntemler; hücre kültüründe virüsün izolasyonu, direkt veya indirekt floresan antikor yöntemi, enzim immünassay ile hızlı antijen saptama testleri, immünkromatografik test ile antijen tayini, serolojik yöntemler ve PCR yöntemidir (17,85,131).

RSV tanısında kullanılan bu laboratuvar yöntemlerinin başarısı ve sonuçların güvenilirliği, uygun ve yeterli örneğin alınması, örneklerin uygun şekilde saklanması ve laboratuvara taşınması, sonuçların doğru olarak değerlendirilmesi gibi birçok faktöre bağlıdır(17).

Virüsün hızlı tanısı için boğaz, burun, nazofarenks süründüsü, aspirasyon ve yıkama yöntemleriyle alınan solunum yolu epiteli örnekleri kullanılabilir. Bu tekniklerle alınan epitel hücrelerinin sayısı önemlidir (132,133,134,135). Birçok literatürde, RSV tayininde nazofarenksten aspirasyon yöntemiyle epitel örneği sağlanmasının altın standart olduğu belirtilmektedir (12,13,14). Biz de çalışmamızda her hastadan nazofarengeal aspirasyonla birer örnek aldık ve enzim immunoassay yöntemi ile olan değerlendirme ile pozitif sonucu RSV enfeksiyonu olarak değerlendirdik.

Çocukluk çağındaki solunum yolu infeksiyonlarında RSV infeksiyonlarının oranını saptamaya yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur. Özacar ve ark. ASYE nedeni ile hastaneye yatırılan 55 çocukta enzim floresan immunoassay yöntemi ile %36,4 oranında RSV antijen pozitifliği bulmuslardır (136). Sayıner ve ark. akut bronşiolit ve bronkopnömoni tanısı ile hastaneye yatırılan 3 yaşın altındaki 41 olgunun %21.9'unda direk floresan antikor ile RSV antijeni tespit etmişlerdir (137). El Salvador'da Zelaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan 12 ay altındaki 42 çocuğun 32'sinde (%76) DFA ile RSV enfeksiyonu saptanmıştır (138). İsveç'ten Eriksson ve arkadaşları, bronşiyolit ve bronkopnömoni geçirmekte olan 135 çocuğun 89'unda (%66) DFA ile RSV tanısı koymuşlardır (123). Dereli ve arkadaşları, İzmir'de 1993-1994 kış mevsiminde yürüttükleri bir çalısmada, 2-24 ay arasındaki akut bronşiyolit nedeniyle hastaneye yatırılan 65 hastanın 19'unda hücre kültürü ve direkt floresan antikor yöntemiyle RSV pozitifliğini %29.2 olarak bulmuşlardır (139). Bizim çalışmamızda, bronşiolit tanısı alan 68 çocuk çalışmaya alındı. Tüm hastaların 60'ında (%88.2) enzim immunoassay yöntemi ile nazogaringeal aspiratta RSV pozitifliği saptandı. Bu oran literatürde bildirilen oranlardan kısmen yüksek olmakla birlikte, olguların tümünün ASYE tablosu içinde olması ve örneklemelerin tümünün şikayetlerin ilk 3 günü içinde yapılması ile açıklandı.

Ilıman bölgelerde RSV salgınları ekim ve kasım aylarında başlamakta ve mart ayının sonlarına kadar sürmektedir. Sonbahar sonu, kış ve ilkbahar başında RSV enfeksiyonları sık görülmekte olup kış aylarında (aralık ve ocak) pik yapmaktadır (3). Bizim çalışmamızda kasım, aralık, ocak ve şubat ayları değerlendirmeye alınmış ve hastaların aylara göre dağılımı incelendiğinde, infeksiyonun en fazla Aralık ayında görüldüğü ve aylar arasında infeksiyonun görülmesi açısından anlamlı derecede fark olduğu gözlenmiştir.

Bronşiolitli hastaların 53'ü erkek (% 78), 15'i (%22) kızdı. Kontrol grubu ise 24 erkek (%54.5), 20 kız (%45.5) hastadan oluşmaktaydı. RSV (+) olan hastaların 46'sı erkek (%76.6), 14'ü kızdı (%23.3). Cinsiyet açısından incelendiğinde çalışma grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark vardı (p=0.01). RSV pozitifliği açısından ise RSV(+) ve (-) grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.7). RSV enfeksiyonunun erkeklerde daha çok görüldüğü bildirilmektedir. Bunun nedeni bilinmemesine rağmen, erkek bebeklerin hava yollarının daha dar olması sorumlu tutulmuştur. Bizim çalışmamızda da bronşiolitli tüm hasta grubumuzda görülen erkek hakimiyeti, erkek ve kız cinsiyet arasındaki anatomik farklılıkla

açıklandı. Bunun yanında erkek çocukların hastaneye getirilme oranının kız çocuklardan daha fazla olmasının da etkili olabileceği düşünüldü.

Akut bronşiolit ve viral pnömoni en sık 2 yaş altındaki çocuklarda görülmektedir. RSV ile reenfeksiyonlar her yaşta görülmesine rağmen, primer enfeksiyon 2 yaşın altında görülür ve %40 olguda alt solunum yollarına ilerleyerek bronşiolit ve pnömoniye neden olur. Bizim hasta serimizde hastaların yaş ortalaması 8.46±5.85 ay (17 gün-23 ay arası) idi. Kontrol grubunda ise 7.53±6.57 ay (36 gün-23 ay arası) yaş ortalaması olan çocuklar bulunmaktaydı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ortalaması arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0.78). Yaş dağılımına bakıldığında hastaların 10'u (%15) 0-3 ay, 23'ü (%34) 3-6 ay, 14'ü (%20.5) 6-9 ay, 6'sı (%9) 9-12 ay, 6'sı (%9) 12-15 ay, 4'ü (%6) 15-18 ay, 1'i (%1.5) 18-21 ay, 4'ü (%6) 21-24 ay arasında idi. Hastaların çoğunluğunu (%49) 6 ay altındaki hastalar oluşturmaktaydı.

RSV bulaşmasından sonraki 2-8 günlük kuluçka dönemini takiben, virus nazal sekresyonlarda belli bir titreye ulaşınca, hastalık belirtileri başlar. Viral infeksiyonların tanısında antijen duyarlılığını etkileyen faktörlerden birisi de örneğin doğru zamanda alınmasıdır (140,141).

RSV dışında, sonbahar ve kış aylarında İnfluenza A ve B, Parainfluenza tip 1-3 virüsler, Adenovirüs ve Rhinovirüsler de benzer semptom ve klinik bulgulara neden olabilmektedir. Başvuru semptomları, klinik prezentasyon ve laboratuvar bulguları ile RSV ve diğer ajanlar arasında kesin ayırım yapılamadığı bilinmektedir. Etiyolojik ajanın belirlenebilmesi için bu virüslerin hücre kültürleri veya antijen saptama testlerinin yapılması gerekir (142,143,144,145). Respiratuar virüsların neden olduğu klinik tablolar arasında net ayırım yapılamasa da, RSV enfeksiyonlu bebeklerin influenza ve Adenovirüs ile enfekte olanlardan daha çok alt solunum yolu semptomları, daha az ateş gösterdikleri bildirilmiştir. Yüksek ateş RSV ve parainfluenza enfeksiyonlarından çok, influenza ve adenovirüs enfeksiyonlarında görülmektedir (10). Çalışmamızda semptom ve bulgular değerlendirildiğinde, öksürük ve interkostal çekilme en fazla görülenlerdendi. Hasta semptom (öksürük, hırıltı, sık ve zor nefes alıp verme, burun akıntısı, ateş, beslenmeyi reddetme, hapşırma, konjuktivit) ve bulgularla (subkostal ve interkostal çekilme, krepitasyonlar, wheezing, taşipne, burun kanadı solunum, siyanoz, lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali, apne) RSV pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p >0.05). Kulak akıntısına RSV(+) grupta %22 oranına rastlanırken, RSV (-) grupta kulak akıntısı ile başvuran hasta yoktu (p=0.03).

RSV için yüksek risk oluşturan diğer durumlar arasında 6 haftalıktan küçük olma, gestasyonel yaşın 36 haftadan küçük olması (prematürelik), anne sütü almama, anneden geçen antikorların düşük düzeyde olması, kış ayları (özellikle toplu yaşamaya bağlı), günlük bakım yetersizliği, düşük sosyoekonomik durum, beslenme yetersizliği, kalabalık yaşam koşulları, sigara dumanına maruziyet (pasif içicilik) ve bakıcı tarafından yetiştirilme sayılabilir (2,47).

Anne sütünde özgül anti-RSV IgA'lar bulunmaktadır. Bu antikorların da yenidoğanlarda RSV'ye karsı tam bir bağışıklık sağlamadığı bilinmektedir. Ancak anneden geçen antikorların çok yüksek seviyede olması, bebekleri ciddi RSV enfeksiyonlarına karşı koruyabilmektedir (70,75,76). Bizim çalışma grubumuzda, anne sütü alma süresi, bronşiolitli grupta 4.9±4.2 ay, RSV (+) olanlarda 5.13±4.4 ay, kontrol grubunda ise 8.2±5.4 ay olarak bulundu. Bu değerlerle anne sütü alma süresi, hem bronşiolit grubunda, hem de RSV (+) olanlarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda az bulundu. ($p<0.001$).

Çalışma grubumuzdaki hastalardan bronşiolitli çocukların 15'inde (%22), RSV (+) hastaların 13'ünde (%21.7) aile bireylerinde astım öyküsü bulunurken, kontrol grubu hastalarının 10'unda (%22.6) bu öykü mevcuttu. Aile öyküsünün bulunması ile RSV infeksiyonu geçirme arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0.2$). Ancak wheezy infantlar ele alındığında, bu gruptaki hastaların 3'ünde (%50) ailede astım öyküsü vardı. Bu oran, kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti ($p=0.0081$).

Risk faktörlerinden olabileceği düşünülen hastaların ısınma şekli incelendi. Isınmak için, RSV (+) olanlarda 3 kişi (%4.4) elektrik sobası, 42'si (%61.76) kömür sobası, 1 kişi (%1.47) kömür+elektrik sobası, 5 kişi (%7.35) doğalgaz, 4 kişi (%5.88) kalorifer, 4 kişi (%5.88) odun sobası, 1 kişi (%1.47) katalitik kullanmaktaydı. Kömür sobası ve odun sobası kullanma açısından, RSV bronşiolitleri ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.2$). Ancak doğal gaz kullananların oranı, kontrol grubunda anlamlı oranda yüksekti ($p<0.05$).

Düşük sosyoekonomik düzeyin bronşiolit üzerine etkisini araştırmak amacıyla hastaların ortalama aylık gelirleri karşılaştırıldı. Ortalama aylık gelir, bronşiolit grubunda 28.461.538±15.091.726, RSV (+) olanlarda 27.061.403±11.549.223, kontrol grubunda ise 47.681.818±31.747.933 idi. Kontrol grubunun aylık geliri, RSV grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0.001$).

Kalabalık ortamların bronşiolit üzerine etkisini saptamak için ailedeki kişi sayısı karşılaştırıldı. Bronşiolitli çocukların aileleri 5.08±2.32 kişiden, kontrol grubununki ise

4.36±1.43 kişiden oluşuyordu. Ailede yaşayan kişi sayısı açısından iki grup arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sigara dumanına maruziyeti (pasif içicilik) değerlendirmek amacıyla çalışma ve kontrol grubunda ailede sigara içme öyküsü karşılaştırıldı. Bronşiolitli hastaların 40'ında, RSV grubunda 36 hastada, kontrol grubunda 16 hastada ailede sigara içme öyküsü vardı. Ailede sigara içenlerin varlığı, RSV grubunda ve bronşiolitli hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti (p=0.01).

Ailede alerji öyküsü olması açısından, çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldı. Çalışma grubunda 11 hastada, kontrol grubunda 10 hastada ailede alerji öyküsü mevcuttu. İki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.7)

Bronşiolit tanısı alan 68 hastanın 27 tanesinde (%40) altta yatan başka bir hastalık mevcuttu. Prematürelik 12 hastada (%17.6), konjenital kalp hastalığı 9 hastada (%13), Down Sendromu 4 hastada (%5.9), Down sendromu+ konjenital kalp hastalığı 3 hastada (%4.4), osteogenesis imperfekta 1 hastada (%1.5), nöromotor retardasyon 1 hastada (%1.5) mevcuttu. Konjenital kalp hastalıklarının 6'sını VSD, 3'ünü ASD, 2'sini PDA, 2'sini patent foramen ovale, 1'ini trikuspid stenozu, 1'ini atriel septal anevrizma, 1'ini mitral yetmezliği oluşturuyordu.

RSV infeksiyonlarının hematolojik sistem üzerine etkisini araştırmak amacıyla, hastaların hematokrit, lökosit ve trombosit değerleri ile periferik yaymaları, kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Çalışma grubundaki hastaların 12 tanesinde (%17.65) periferik yayma incelemesinde reaktif lenfosit mevcuttu. Bu hastaların 4'ünde monositoid Downey, 5'inde plazmositoid Downey, 2 hastada plazmositoid ve monositoid Downey, 1 hastada da monositoid ve blastoid Downey hücrelerine rastlandı. Reaktif lenfosit oranı, kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti (p<0.001). Reaktif lenfosit saptanan 12 hastanın 8'inde (%66.6) bu hücrelerin oranı %5 ve altında iken, 4'ünde (%33.3) bu oran %10 idi.

Laboratuar bulguları incelendiğinde, lökosit, trombosit ve hematokrit değerleri açısından, literatür verileri ile uyumlu olarak, çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu. Bronşiolitli hastaların lökosit sayısı 13040±4779 iken, kontrol grubunda bu sayı 10027±2254 idi. Bronşiolitli grubun lökosit sayısı ile, kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.1).Çalışma grubunun trombosit sayısı 377429±103485, kontrol grubunun trombosit sayısı 344049±75878 bulundu. Bronşiolitli hastaların ve RSV (+) olanların trombosit sayısı ile kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p=0.6). Bronşiolitli hastaların ortalama

hematokrit sayısı 32.65±4.35, kontrol grubunun ise 31.27±2.974 idi. Çalışma grubunun hematokrit değerleri, kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen aralarında istatiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu (p=0.1).

RSV (+) 60 hastanın 27 tanesinde (%45) müşahede biriminde tedavi yeterli olurken, 33 hastanın (%55) takip ve tedavisi için servise yatışı gerekli oldu. RSV infeksiyonu nedeni ile hiçbir hasta kaybedilmedi.

RSV infeksiyonlarının önemi, halen bir sağlık problemi olması yanında, ilerki yıllarda astma ile olabilecek birlikteliğidir. Bu nedenle RSV geçiren hastaların uzun süreli izlenimini içeren, uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine RSV infeksiyonlarının özellikle immunsupresif hastalardaki tespiti, spesifik antiviral kullanımına rehberlik etmesi, gereksiz antibiyotik kullanımını engellemesi açısından gereklidir. Ayrıca her toplumda RSV infeksiyonlarının sıklığının saptanması, son yıllarda artan aşı çalışmaları için epidemiyolojik bilgi toplanmasını sağlamaktadır.

SONUÇ

1) Ekim 1996-Mart 1997 tarihleri arasında, SSK Bakırköy Doğumevi, Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisinde müşahedeye alınan veya Süt Çocuğu Servisinde yatırılıp takip edilen, Bronşiolit tanısı alan 2 yaş altındaki 68 çocuk çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak yine 2 yaş altındaki sağlıklı hiçbir şikayeti olmayan, sağlam çocuk kontrollerine gelen 44 çocuk incelendi. Çalışmaya alınan hastalardan nazofaringeal aspirat örnekleri alındı. Materyaller Kallestad Pathfinder RSV EIA kiti ile çalışılarak, nazofaringeal aspiratlardaki RSV antijeni pozitifliği araştırıldı. Bu enfeksiyonlardan %54 oranında RSV'nin sorumlu olduğu tesbit edildi.

2) Hastalarda pik insidansının 6.9+4.3 ay oldugu saptandı, erkek/kız oranı 1.38 olup arada istatistiksel fark olmadıgı görüldü.

3) Anne sütüyle beslenmeyen veya düzensiz beslenenlerde, kalabalık aile yapısı olanlarda ve aile içi gribal enfeksiyon teması olanlarda hastalıgın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla oldugu görüldü.

4) RSV enfeksiyonunun, kıs ve ilkbahar mevsiminde ve özellikle de aralık ve nisan aylarında istatistiksel olarak anlamlı derecede sık görüldügü anlasıldı.

5) Basvuru semptomları (ates, öksürük, burun akıntısı, hırıltı, nefes darlıgı, ses degisikliligi) açısından diger solunum yolu enfeksiyonu yapan ajanlardan ayırt edilemeyecegi anlasıldı.

6) Semptomlar basladıktan sonraki ilk 5 gün içinde basvuran hastalarda etyolojik ajan olarak RSV'nin daha yüksek oranda tesbit edilebildigi görüldü.

7) RSV'nin fizik muayene bulgularıyla (akut otitis media, farenks hiperemisi, postnasal akıntı, sibilan ral ve tasipne harici) diger etyolojik ajanlardan ayrılamayacagı saptandı.

8) RSV tanısında rutin laboratuar tetkiklerinin yol gösterici olmadıgı belirlendi.

Ek 1: Bronşiyolitli süt çocuklarında RSV (Respiratuar sinsisyal virüs) antijen taraması çalısma formu

Ad-Soyad:
Tarih:
Yaş:
Tel.:

Sikayetler:
_ates _öksürük _burun akıntısı _hırıltı
_nefes darlıgı _ses degisikligi

Sikayetlerin baslama tarihi:

Üst solunum yolu inf. Bulguları:
_Farenks hiperemisi _Tonsiller hiperemi, hipertrofi _Postnasal akıntı
_Konjuktival hiperemi _Otitis media

Alt solunum yolu inf. Bulguları:
_Dispne _Tasipne _Ral (tipi:.....)

Laboratuar:
_CRP: _ Pozitif _Negatif
_ESR: _WBC:

Örnek Alım Sekli: _ Nazofarenks süruntüsü: _Pozitif _Negatif
_Üst nazofarenks aspirat: _Pozitif _Negatif

Sosyal durum:
_Kardes sayısı:
_Bakım kosulları:
_Anneden bakım alıyor
_Kreste kalıyor
_Ailede anne dısında birisinden bakım alıyor
_Anne sütü ile besleniyor.
_Evet _Hayır
_Çocugun ek hastalıgı varmı:
_Evet _Hayır
_Es zamanlı ailenin diger fertlerinde soguk algınlıgı, bronsiolit vb. var mı?
_Evet _Hayır

Kaynaklar

1. La Via W.V, Marks M.I, Stutman H.R.: Respiratory syncytial virus puzzle: Clinical features, pathophysiology, treatment and prevention. J Pediatr 1992; 121:4, 503-510.

2. Walsh E.E., Mc Connochie K.M., Long C.E., Hall C.B.: Severity of respiratory syncytial virus is related to virus strain. J Infect Dis 1997; 175:814-820.

3. Collins PL, Mcintosh K, Chanock RM. Respiratory Syncytial Virus. In: Fields Virology. Eds: Fields BN, Knipe DM, Howley PM. Third edition.Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996;1313-1351.

4. Levy BT, Graber MA. Respiratory syncytial virus infection in infants and young children. J Fam Pract, 1997;45:6,437-481.

5. M Gren M, Brayer AF, Schenkman KA, Wald ER, Duration of hospitalization in previously well infants with respiratory syncytial virus infection. Pediatr Infect Dis J, 1989; 8(9): 601-605.

6. Weissenbacher M, Guadalupe C, Avila M. Hospital based studies on acute respiratory tract infections in young children. Rev Infect Dis. 1990;12: 889-898.

7. Storch GA.: Respiratory syncytial virus In: Long S.S., Pickering LK., Prober CG. (eds.) Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases 1st. Edition Churchill Livingstone 1997; 1247-1254.

8. Halstead DC, Todd S, Fritch G. Evaluation of five methods for respiratory syncytial virus detection. J Clin Microbiol, 1990;28:1021-1025.

9. Mc Intosh K.: Respiratory syncytial virus In: Behrman RE., Kliegman RM., Arvin AM., Nelson Textbook of Pediatrics 15 th. Edition W.B. Sounders 1996; 904-906.

10. Meissner HC., Groothuis JR.: Immunoprophylaxis and the control of respiratory syncytial virus disease. Pediatrics 1997; 100:2, 260-263.

11. Renzi PM., Turgeon JP., Yang JP., Drblik SP., Marcotte JE., et al: Cellular immunity is activated and a Th-2 response is associated with early wheezing in infants after bronchiolitis. J Pediatr 1997; 16: 273-276.

12. Ahluwalia G, Embree J, McNicol P, Law B, Hammond GW. Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasopharyngeal swab specimens for respiratory syncytial virus diagnosis by cell culture, indirect immunofluorescence assay and enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Microbiol, 1987;25:763-767.

13. Grover S, Watkins P, Örvell Claes, Booth J. Comparison of direct immunofluorescence of exfoliated cells (DIF), tissue culture immunofluorescence (TCIF) and conventional virus isolation (CVI) for the diagnosis of respiratory virus infections. Serodiag and Immunother in Infect Dis, 1990;4:59-60.

14. Jalowayski AA, Walpita P, Puryear BA, Connor JD. Rapid detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal specimens obtained with rhinoprobe scraper. J Clin Microbiol, 1990;28:738-739.

15. Wiedbrauk DL, Johnston SLG, "Manual of Clinical Virology" kitabında s.11, Raven Press, New York (1993).

16. Thomas E.C., Book LE. Comparison of two rapid methods for detection respiratory syncytial virus (RSV) (Testpack RSV and Ortho RSV ELISA) with direct immunofluorescence and virus isolation for the diagnosis of pediatric RSV infection. J Clin Microbiol, 1991;29:632-635.

17. Johnston SLG, Siegel CS. Evaluation of direct immunofluorescence, enzyme immunoassay, centrifugation culture for the detection of respiratory syncytial virus. J Clin Microbiol, 1990;28(11):2394-2397.

18. Wennergen G., Hansson S., Engstroin I, Jodal U., Amark M., et al: Characteristics and prognosis of hospital-treated obstructive bronchitis in children aged less than two years. Acta Pediatr 1992; 81: 40-45.

19. Woo P.C.Y., Chiu S.S., Seto W.H., Peiris M.: Cost-effectiveness of rapid diagnosis of viral respiratory tract infections in pediatric patients. J Clin Microbiol 1997; 35: 6, 1579-1581.

20. Leland DS. In: Clinical Virology. W.B Saunders Company, Philadephia,1996;91

21. Brandenburg AH, Groen J, van Steensel-Moll HA, Claas EC, Rothbarth PH, Neijens HJ, Osterhaus AD. Respiratory syncytial virus specific serum antibodies in infants

under six months of age: limited serological response upon infection. J Med Virol, 1997;52(1):97-104.

22. Brandenburg AH, Groen J, Van-Steensel-Moll HA, Claas EC, Rothbarth PH, Neijens HJ, Osterhaus AD. Kinetics of RSV spesific antibodies in the first six months of life. Progress in Clinical Virology III Meeting, Özetler kitabı, s.120, September 7-10 Bologna (1997)

23. Kellner J.D., Ohlsson A, Gadomski A.M., Wang E.E.L.: Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150: 1166-1172.

24. Flores G, Horwitz R.I: Efficacy of b-2 agonists in bronchiolitis: A repraisal and meta-analysis Pediatrics 1997; 100: 233-239.

25. Akan E. Genel ve Özel Viroloji, 3.Baskı, İzmir:Saray Medikal Yayıncılık San. ve Tic. Ltd. Sti. 1994: 463-471.

26. Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, Mandell Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Ed. United States of America: Churchill Livingstone Inc, 1995:1501-1519.

27. Belshe RB, Mufson MA. Text book of human virology. 2th Ed., St. Luis: Mosby Year Book, 1991:388-407

28. Murphy F.A.: Virus Taxonomy, 'Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M.: Fields Virology' kitabında. s.15, Lipponcott-Raven Publishers; Phiadelphia (1996)

29. Hall CB. Respiratory Syncytial Virus. In: Principles and Practice of Clinical Virology. Eds: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR. John Wiley and Sons, Chichester. 1994:270-272

30. Hall C.B., Mc Carthy C.A.: Respiratory syncytial virus. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R.: Principles and Practice of Infectious Diseases 4 th. edition Churchill Livingstone 1995; 1501-1509

31. Fletcher J.N., Smyth R.L., Thomas H.M., Ashby D., Hart C.A.: Respiratory syncytial virus genotypes and disease severity among children in hospital. Arch Dis Child 1997; 77: 508-511.

32. Ruuskanen O, Ogra PL. Respiratory syncytial virus. Curr Probl Pediatr, 1993 Feb;23(2):50-79

33. Buraphacheep W, Britt WJ, Sullender WM. Detection of antibodies to respiratory syncytial virus attachment and nucleocapsid proteins with recombinant baculovirus-expressed antigens. J Clin Microbiol, 1997;35:354-357.

34. Heilman CA. Respiratory syncytial virus and parainfluenza viruses. J Infect Dis, 1990;161:402-406.

35. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH. Manuel of Clinical Microbiology, 7th Ed., Washington, D.C.:American Society for Microbiology Press, 1999:942-958.

36. Siqueira M.M., Nascimento J.P., Portes S.A.R., Schuy W. Enzyme immunassay for respiraory syncytial virus: rapid detection in nasopharyngeal secretions and evaluation of isolates representing different RSV subgroups. J. Clin. Lab. Anal. 1993;7:130-133.

37. Walsh E.E., Mc Conochie K.M., Long C.E., Hall C.B. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. J. Infact. Dis. 1997; 175: 814-820

38. Hall C.B, Walsh E.E, Schnabel K.C, Long C.E, Mc Connochie K.M, Hildreth S.W, Anderson L.J. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. J. Infect. Dis. 1990; 162: 1283-1290

39. Langedijk J.P.M, Brandenburg A.H, Middel W.G.J, Obsterhaus A.B, Meleon R.H, Oirschot J.T. A subtype-specific peptide-based enzyme immunassay for detection of antibodies to the G protein of human respiratory syncytial virus is more sensitive than routine serological tests. J. Clin. Microbiol. 1997;5:1656-1660.

40. Mlinaric-Galinovic G., Chonmaitree T., Cane P.A., Pringle C.R., Ogra P.L. Antigenic diversity of respiratory syncytial virus subgroup B strains circulating during a commmunity outbreak of infection. J. Med. Virol. 1994;42:380-384.

41. Hambling M. Survival of the respiratory syncytial virus during storage under various conditions. Br J Exp Pathol, 1964;45:647-655.

42. Hall C, Geiman J, Douglas RG. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. J Infect Dis 1980;141:98-102.

43. Respiratory syncytial virus In: Report of the Comitte on Infectious Diseases (Red Book) 24 th. Edition 1997; 443-447.

44. Prober C.G., Wang E.E.L.: Reducing the morbidity of lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: Stil no aswer. Pediatrics 1997; 99: 472-475.

45. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. Am J Dis Child 1986;140(6):543-546.

46. Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. J Infect Dis 1991;163(4):693-698.

47. Law BJ, Carvalho VD and the pediatric investigators collaborative network on infections in Canada. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized Canadian children: regional differences in patient populations and management practises. Pediatr Infect Dis J, 1993;12:659-663.

48. Hall CB, Douglas RG. Modes of transmission of respiratory syncytial virüs. J Pediatr, 1981;99(1):100-103.

49. Ball C.B.: Respiratory Syncytial Virus. 'Zuckerman A.J., Banatvala J.E., Patisson J.R. (eds.): Principles and Pracice of Clinical Virology' kitabında s. 270, John Wiley and Sons, Chichester (1994)

50. Midula F, Villani A, Panuska J.R, Dab I, Kolls J.K. et al: Respiratory syncytial virus lung infection in infants: Immunuregulatory role of infected alveoler macrophages. J Infect Dis 1993; 168: 1515-1519.

51. Rabatic S., Gagro A., Loker Kolbas R., Krsulovic-Hresic V., Vital Z. Et al: Increase in CD 23 pozitif C cell in infants with bronchiolitis accompanied by apperance of IgE and IgD antibadies specific for respiratory syncytial virus. J Infect Dis. 1997; 175:32-37.

52. Saito T., Deksin R.W., Casola A., Haberke H., Olszewska B., et al: Respiratory syncytial virus induces selective production of the chemokine RANTES by upper airway epithelial cells. J Infect Dis. 1997; 175: 497-504.

53. Hegele R.G., Hayashi S., Bramley A.M., Hogg J.C.: Persistence of respiratory syncytial virus genome and protein after acute bronchiolitis in Guinea Pigs. Chest 1994; 105: 1848-1854.

54. Dargaville P.A., South M., Mc Dougall P.N.: Surfactant abnormalites in infants with severe viral bronchiolitis. Arch Dis Child. 1996; 75: 133-136.

55. Chanock RM, Parrott RH, Connors M, Collins PL, Murphy BR. Serious respiratory track disease caused by respiratory syncytial virus: Prospects for improved therapy and effective immunization. Pediatrics 1992;90:137-143.

56. Mufson M.A., Beslshe R.B., Orver C., Norrby E.: Subgroup characteristics of respiratory syncytial virus strains recovered from children with two consecutive infections. J Clin Microbiol 1989; 129(6): 1232-1246.

57. Walsh EE, Hall CB. Respiratory syncytial virus. In: Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections. Eds: Schmidt NJ, Emmons RW. 6th Ed. American Public Association. Washington, 1989:693-707.

58. Becker S., Soukup J., Yankaskas J.R. Respiratory syncytial virus infection of human primary nasal and bronchial epithelial cell cultures and bronchoalveolar macrophages. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 1992; 6: 369-374.

59. Tristram D.A., Welliver R.C. (1995) Respiratory syncytial virus. In: Manual of Microbiology. Ed: Murray P.R., Baron E.J., Pfaller M.A., Tenover F.C.,Yolken R.H. Sixth edition. American Public Association. Washington. P:693-707.

60. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratorysycytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group and maternal antibody level. J Pediatr 1981;98(5):708-715.

61. Meiss HC, Welliver RC, Chartrand SA, Fulton DR, Rodriguez WJA, Groothuis JR. Prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: Consensus

opinion on the role of immunoprophylaxis with respiratory syncytial virus hyperimmune globulin. Pediatr Infect Dis, 1996;15:1059-1068.

62. Chandwani S., Borkowsky W., Krasinski K., Lawrance R., Welliver R.: Respiratory syncytial virus infection in HIV-infected children J Pediatr 1990; 117, 251-254.

63. Hemmig V.G., Prince G.A., Groothius J.R., Siber G.S.: Hyperimmune globulins in prevention and treatment of respiratory syncytial virus infections. Clin Microbial Rev 1995; 8: 1, 22-23.

64. Domrat F., Roberts N.J., Walsh E.R., Dagan R.: Respiratory syncyial virus infection of human mononuclear leucocytes in vitro and in vivo. J Infect Dis 1985; 152: 5, 895–902.

65. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. Am J Epidemiol, 1989;129(6):1232-1246.

66. Treuhaft M.W., Soukup J.M., Sullivan B.J.: Practical recommendations for the detection of pediatric respiratory syncytial virus infections. J. Clin. Microbiol 1985; 22(2): 270-273

67. Hornsleth A., Friis B., Grauballe P.C., Krasilnikof P.A.: Detection by ELISA of IgA and IgM antibodies in secretion and IgM antibodies in serum in primary lower respiratory syncytial virus infection. J. Med. Virol, 1984; 13(2):149-161.

68. Greenberg SB, Krilov L. Laboratory diagnosis of viral respiratory disease. "Cumitech 21", s.1, American Society for Microbiology, Washington DC (1986)

69. Arens M.Q., Swierkosz E.M., Schmidt R.R., Armstrong T., Rivetna K.A.: Enhanced isolation of respiratory syncytial virus in cell culture. J. Clin. Microbiol, 1991; 29(3): 463-465.

70. Minnich LL, Thomas FS, Ray CG. Rapid detection of viruses by immunofluorescence, "Cumitech 24", s.1, American Society for Microbioly, Washington DC (1988).

71. Smith TF, Wold AD, Espy MJ, Marshall W. New developments in the diagnosis of viral diseases. Lab Diag Infect Dis, 1993;2:183.

72. Fields B.N, Knipe D.M, Howley P.M, et al: Fields virology. Philadephia: Lippimcott-Raven Publishers, 1996: 1313-1351.

73. Shahrabadi M.S., Lee P.W.: Calcium requirement for syncytium formation in Hep-2 cells by respiratory syncytial virus. J. Clin. Microbiol, 1988; 26(1): 139-141.

74. Pons M.W., Lambert A.L., Lambert D.M., Rochovansky O.M.: Improvement of respiratory syncytial virus replication in activaly growing Hep-2 cells. J. Virol Methods, 1983; 7(4): 217-221.

75. Smith M.C., Creutz C., Huang Y.T.: Detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal secretions by shell vial technique. J Clin. Microbiol, 1991; 29(3): 463-465.

76. Koneman E.W., Allen S.D., Janda W.M., Schreckenberger P.C., Winn W.C.: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5.Ed, Philadephia New-York: Lipincott, 1997: 1234-1235.

77. Honsleth A.: A rapid test for detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal secretions. Eur J Clin. Microbial Infect Dis. 1990; 9, 356-358.

78. Kok T., Barancek K., Burrel C.J.: Evaluation of Becton Dickinson Directigen test for respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates. J Clin. Microbial 1990, 28: 6, 1458-1459.

79. Leland DS. In: Clinical Virology. W.B Saunders Company, Philadephia,1996;91.

80. Hite SA, Huang YT. Microwave-accelerated direct immunofluorescent staining for respiratory syncytial virus and influenza A virus. J Clin Microbiol, 1996;34:1819.

81. Talis A, Mcintosh K. Respiratory syncytial virus, “Balows A, Hausler WJ, Herrman KL, Isenberg HD, Shadomy HJ (eds). Manual of Clinical Microbiology, 5th Ed” kitabında, 883. American Society for Microbiology, Washington (1991)

82. Cane PA, Pringle CR. Molecular epidemiology of human respiratory syncytial virus. Sem in Virology, 1995;6:371-372.

83. Takimoto S., Grandien M., Ishida M.A., Pereira M.S., Paiva T.M.: et al: Comparison of ELISA, IFA and virus isolation for detection of respiraory syncytial virus in nasopharyngeal secretions. J. Clin. Microbiol 1991; 29: 3, 470-474.

84. Todd S.J, Minnich L, Wener J.L.: Comparison of rapid immunoflourescence procedure with Test Pack RSV and Directigen Flu-A for diagnosis of respiratory syncytial virus and influenza A virus. J. Clin. Microbiol 1995; 33: 6, 1650-1651.

85. Freymuth F, Eugene G, Vabret A, Petitjean J, Gennetay E, Brouard J, Duhamel JF, Guilloia B. Detection of respiratory syncytial virus by reverse transcription PCR and hybridization with a DNA enzyme immunoassay. J Clin Microbiol, 1995;33(12):3352-3355.

86. Garofalo R, Kimpen JL, Welliver RC, Ogra PL. Eosinophil degranulation in the respiratory tract during naturally acquired respiratory syncytial virus infection. J Pediatr,1992 Jan;120(1):28-32.

87. Cevenini BR, Donati M, Bertini S, Moroni A, Sambri. Capture ELISA for serum IgM antibody to respiratory syncytial virus. J Hyg Camb,1986;97:511.

88. Wagner DK, Graham BS, Wright PF, Walsh EE, Kim HW, Reimer CB, Nelson DL, Chanock RM, Murphy BR. Serum immunoglobulin G antibody subclass responses to respiratory syncytial virus F and G glycoproteins after primary infection. J Clin Microbiol, 1986;24:304-306.

89. Muerman O, Waris M, Hedman K. Immunoglobulin G avidity in patients with respiratory syncytial virus infection. J Clin Microbiol, 1992;30:1479-1480.

90. Wolter T, Gassmann C, Vetter V, Bauer G. Avidity determination: Utilization of a basic immunological mechanisms allows improvement of the serodiagnosis of infections. Clin Lab, 1997;43:125.

91. Lindgren C., Lin J., Graham B.S., Gray M.E., Perker R.A.: et al:Respiratory syncytial virus infection enhanced the response to laryngeal chemostimulation and inhibits arousal from sleep in young lambs. Acta Pediatr 1996; 85, 789-797.

92. Arola M, Ruuskanen O, Thedi Z, Mertsola J, Salonene K.N: Clinical role of respiratory virus infection in acute otitis media. Pediatrics 1990; 85: 798-803.

93. Simoes E.A.F., Groothius J.R., Tristram D.A., Allessi K., Siber G.R. et al: Respiratory syncytial virus-enriched globulin fort he prevention of acute otitis media in high-risk children J Pediatr 1996; 129: 214-219.

94. Mlinaric-Galinovic G, Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in the elderly. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1996;15:777- 779.

95. Whimbey E, Couch RB, Englund JA, Andreeff M, Goodrich JM, Raad II, Lewis V, Mirza N, Luna MA, Baxter BTI. Respiratory syncytial virus pneumonia in hospitalized adult patients with leukemia. Clin Infect Dis, 1995;21:376-377.

96. Gruber W.C.,: Bronchiolitis. In: Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., (eds) Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases 1 st. Eidition Churchill Livingstone 1997; 246-250.

97. Klassen T.P., Rowe P.C., Sutcliffe T., Ropp L.J., McDowell I.W., et al: Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. J. Pediatr 1991; 118, 807-811.

98. Klassen T.P., Sutcliffe T., Watters L.S., Wells G.A., Allen U.D. et al:Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: A randomized controlled trial. J Pediatr 1997; 130, 191-196.

99. De Boech K, Van der A.N, Van Lierde S, Corbeel L, Eechels R:Repiratory syncytial virus bronchiolitis: A double-blind dexamethasone efficacy study J Pediatr 1997; 131: 919-921.

100. Welliver R.C.: Therapy for bronchiolitis: Help wanted. J Pediatr 1997; 130, 170-172.

101. Prober C.G.: Antiviral agents and Interferons (Ribavirin). In: Long S.S, Pickering L.K, Prober C.G. (eds) Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases 1st. Edition Churchill Livingstone 1997; 1693-1694.

102. Groothius J.R., Woodin K.A., Katz R., Robertson A.D., Bride J.T. et al: Early Ribavirin treatment of respiratory syncytial virus in high-risk children. J. Pediatr 1990; 128:422-428.

103. Moler F.W, Steinhart C.M, Ohmit S.E, Stidham G.L: Effectiveness of ribavirin in otherwise well infants with RSV-associated respiratory failure. J Pediatr 1996; 128, 422-428.

104. Randolph A.G, Wang E.E.L: Ribavirin for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150:942-947.

105. Reijoren T., Korppi M., Kıikka L., Romes K.: Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150, 512-517.

106. Rodriguez W.J., Gruber W.C., Welliver R.C., Groothius J.R., Simoes E.A.F. et al: Respiratory syncytial virus (RSV) Immune Globulin Intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections. Pediatrics 1997; 99,454-461.

107. Sung RYT, Yin J, Oppenheimer SJ, Tam JS, Lau J. Treatment of respiratory syncytial virus infection with recombinant interferon alpha-2a. Arch. Dis. Child, 1993;69:440-442.

108. Quinlann K.P., Hayani K.C.: Vitamine A and respiratory syncytial virus infection. Arch Pediatr Adölesc Med 1996; 150: 25-30.

109. Everard M.L., Milner A.D. The respiratory syncytial virus and its role in acute bronchiolitis. Eur. J. Pediatr 1992; 151: 638-651.

110. Groothius JR, Simoes EA, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodriguez WJ, Arrobio J, Meissner HC, Fulton DR, Welliver RC, et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immuneglobulin to high risk infants and young children. The respiratory syncytial virus immune globulin study group. N Engl J Med, 1993;329(21):1524-1530.

111. Sandritter TL, Kraus DM. Respiratory syncytial virus immunoglobulin intravenous (RSV-IVIG) for respiratory syncytial virus infections. Part I. J Pediatr Health Care, 1997;11(6):284-291.

112. Hay JW, Ernst RL, Meissner HC. Respiratory syncytial virus immune globulin: a cost effectiveness analysis. Am J Man Care 1996;2:851-861.

113. Johnson S, Oliver C, Prince GA, Hemming VG, Pfarr DS, Wang SC,Dormitzer M, O'Grady J, Koenig S, Tamura JK, Woods R, Bansal G, Couchenour D, Tsao E, Hall WC, Young JF. Development of a humanized monoclonal antibody with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. J Infect Dis, 1997;176(5):1215-1224.

114. Church NR, Anas NG, Hall CB, Brooks JG. Respiratory syncytial virus-related apnea in infants. Demographics and outcome. Am J Dis Child,1984;138(3):247-250.

115. Noah T, Henderson F, Wortman I, et al. Nasala cytokine production in viral acute respiratory infection of childhood. J Infect Dis, 1995;171:584-592.

116. Cappel R, Thirty L, Clinet G. Viral antibodies in the CSF after acute CNS infections. Arch Neurol, 1975;32:629-631.

117. Giles T, Gohd R. Respiratory syncytial virus and heart disease. JAMA, 1976;236:1128-1130.

118. Bairan A, Cherry J, Fagan L, et al. Complete heart block and respiratory syncytial virus. Am J Dis Child, 1974;127:264-265.

119. Holberg C.J., Wright A.L., Martinez F.D., Ray C.G., Taussing L.M.,Lebowitz M.D.: Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory ilnesses in the first year of life. Am J Epidemiol 1991; 133(11):1135-1151.

120. Stoks G.M., Milner A.D., Hodges I.D., Groggins R.C.: Lung function abnormalities after acute bronchiolitis. J Pediatr, 1981; 98(6): 871-874.

121. Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, Gala CL, Menegus ME, Suffin SC, Cohen HJ. Respiratory syncytial virus infection in children with compromised immune function. N Engl J Med 1986;10;315(2):77-81.

122. MacDonald N.E, Hall C.B, Suffin S.C, Alexson C, Haris P.J, Manning J.A.: Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. N Engel. J. Med. 1982; 307(7): 397-400.

123. Erikkson M, Forsgren M, Sjöberg S, Von Sydow M. Respiratory syncytial virus infection in young hospitalized children . Acta Paediatr Scand, 1983; 72:47-51.

124. Navas L., Wang E., de Carvalho V., Robinson J.: Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaboravite Network on Infections in Canada. J. Pediatr, 1992; 121(3): 348-354.

125. Mackie P.L.K., Joannidis P., Cooper M., Michie J.: Near patient testing for respiratory syncytial virus, Progress in Clinical Virology III meeting, Özetler kitabı, s. 127, September 7-10 Bologna (1997).

126. McIntosh J.C., Chanock R.M.: Respiratory syncytial virus, 'Bernard N.F., David M.K., Robert M.C., Martin S.H., Joseph L.M., Thomas P.M., Bernard R.(eds.): Virology' kitabında, s. 1045, Raven Pres, New York (1990)

127. Yolken H.Y.: Laboratory diagnosis of viral infections, 'Galasso G.J.,Whitley R.J., Merigan T.C., (esd.): Practical Diagnosis of Viral Infections'kitabında, s. 17, Raven Pres, New York (1993)

128. Couch R.B.: Respiratory diseases, 'Galasso G.J., Whitley R.J., Merigan T.C. (eds.): Practical Diagnosis of Viral Infections' kitabında s.143, Raven Pres, New York (1993).

129. Horwitz M.S.: Adenoviruses, 'Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M. (eds.): Fields Virology' kitabında s. 431, Lipponcott-Raven Publishers; Philadelphia (1996)

130. Krilov LR, Marcoux L, Isenberg HD. Comparison of three enzymelinked immunosorbent assays and a direct fluorescent-antibody test for detection of respiratory syncytial virus antigen. J Clin Microbiol, 1988;26:377-378.

131. Paton AW, Paton JC, Lawrence AJ, Goldwate PN, Harris RJ. Rapid detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates by reverse transcription and polimerase chain reaction amplification. J Clin Microbiol, 1992;30(4):901-904.

132. Wren CG, Bate BJ, Masters HB, Lauer BA. Detection of respiratory syncytial virus antigen in nasal washings by Abbott Test Pack enzyme immunoassay. J Clin Microbiol, 1990;28(6):1395-1397.

133. 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: Acute lower respiratory tract infection in children ages one to nine years presenting at the hospital. Pediatr Infect Dis, 1991;10:42-47.

134. Hendry RM, Pierik LT, McIntosh K. Comparison of washed nasopharyngeal cells and whole nasal secretions for detection of respiratory syncytial virus antigen by enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Microbiol, 1986;23:383-384.

135. Treuhaft MW, Soukup JM, Sullivan BJ. Practical recommandations for the detection of pediatric respiratory syncytial virus infections. J Clin Microbiol, 1985;22:270-273.

136. Özacar T., Zeytinoglu A., Özdogru E., Aydemir S., Tanaç R., Bilgiç A. Alt solunum yolu ekfeksiyonu olan çocuklarda respiratuar sinsityal virüs antijeninin arastırılması. İnfeks. Dergisi 1996; 10: 25-27.

137. Sayıner A.A., Erbaycı O.Ö., Yüksel H., Zeytinoglu A., Tanaç R., Bilgiç A. (1997). Alt solunum yolu enfeksiyonlu çocuklarda solunum virüsları antijenlerinin arastırılması. 8. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı s.: 363.

138. Colocho Zelaya EA, Pettersson CA, Forsgren M, Orvell C, Strannegard O. Respiratory syncytial virus infection in hospitalized patients and healthy children in El Salvador. Am J Trop Med Hyg, 1994;51(5):577-584.

139. Dereli D, Ertem E, Serter D, Sadiment M, Çoker M, Tanaç R. Detection of respiratory syncytial virus in children in 1993-1994 winter season in İzmir, Turkey, by two diagnostic methods. APMIS, 1994;102:877-880.

140. Gleaves CA, Hodinka RL, Johnston SLG, Swierkosz EM. Laboratory diagnosis of viral infections. Cumitech 15A, s.1, American Society for Microbiology, Washington (1994).

141. Miller HR, Phipps PH, Rossier E. Reduction of nonspecific fluorescence in respiratory specimens by pretreatment with n-acetylcystein. J Clin Microbiol, 1986;24:470-471.

142. Krilov L.R., Lipson S.M., Barone S.R., Kaplan M.H., Ciamician Z. Et al: Evalution of a rapid diagnostic severe rapiratory syncytial virus:potential for bedside diagnosis. Pediatrics 1994; 93: 903-906.

143. Dominguez E.A., Taber L.H., Couch R.B.: Comparison of rapid diagnostic tecniques for respiratory syncytial virus and influenza A virus respiratory infections in young children. J. Clin Microbiol 1993; 31: 9,2286-2290.

144. Murphy P., Roberts Z.M., Waner J.L.: Differantial diagnosis of Influenza A virus and respiratory syncytial virus infections by direct immunoflerescence using mixture of monoclonal antibadies of diffrent isotypes. J Clin Microbiol 1996; 34: 7, 1789-1800.

145. Brumback B.G., Wade C.D.: Simultaneous rapid culture for four respiratory syncytial virus in the same cell monolayer using a differantial multicolored flourescent confirmatory strain. J Clin Microbiol 1996; 34: 4,798-801.