

Influenza Benzeri Hastalık Nedeniyle Yatırılan Hastalarda Respiratuvar Sinsityal Virüs İnfeksiyonu Sıklığı ve Mortaliteye Etkisi: Prospektif, Çok Merkezli Gerçek Yaşam Verileri

Frequency of Respiratory Syncytial Virus Infection Among Patients Hospitalized for Influenza-like Diseases and its Impact on Mortality: Prospective, Multi-center Real Life Results

Sevgen TANIR BAŞARANOĞLU¹, Emre BİLGİN², Mine DURUSU TANRIÖVER², Tülay BAĞCI BOSİ³, Ergin ÇİFTÇİ⁴, Erdal İNCE⁴, Halil ÖZDEMİR⁴, Lale ÖZİŞİK², Necla TÜLEK⁵, Metin ÖZSOY⁵, Özlem GÜZEL TUNÇCAN⁶, Özge ÖZGEN⁶, Ateş KARA¹, Kübra AYKAÇ¹, Alpay AZAP⁷, Fazilet AYAN⁷, Serhat ÜNAL⁸

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵ SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁶ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁷ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁸ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Giriş: Respiratuvar sinsityal virüs (RSV), dünya genelinde çocuk hastalarda da erişkinlerde de ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olan ana patojenlerdendir. Ülkemizde RSV seyrini ortaya koymak amacıyla bu çalışma dizayn edildi.

Materyal ve Metod: 2016-2017 sezonunda Ankara ilinde Global İnfluenza Hastane Sürveyansı Ağı kapsamında, eş zamanlı RSV sürveyansı uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 917 olgunun 145 (%15.8)'inde RSV polimeraz zincir reaksiyonu testi pozitif olarak tespit edildi. RSV pozitif bulunan olguların 132'si beş yaş altı, 13'ü beş yaş üstü gruptaydı. Beş yaş altı olguların %86.3'ünde altta yatan bir hastalık yokken, beş yaş üstü grupta en sık kronik obstrüktif akciğer hastalığı mevcuttu. Beş yaş altı olguların %9.8'i yoğun bakıma yatış gerektirmişken, beş yaş üstündeki 13 hastanın sadece bir tanesi yoğun bakımda izlendi. İnfeksiyon hızı daha yüksek olmasına rağmen beş yaş altı grupta gözlenen RSV ile ilişkili bir mortalite olgusu görülürken, beş yaş üstü grupta kaybedilen 65 yaş üstü iki hastadan biri RSV ile ilişkili olarak bildirildi.

Sonuç: Ülkemizde RSV infeksiyonlarıyla ilişkili mortalite ve morbiditeye yönelik önlemlerin alınabilmesi için klinik ve epidemiyolojik verilerin takibi büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Respiratuvar sinsityal virüs; İnfluenza-benzeri sendrom

SUMMARY

Frequency of Respiratory Syncytial Virus Infection Among Patients Hospitalized for Influenza-like Diseases and its Impact on Mortality: Prospective, Multi-center Real Life Results

Sevgen TANIR BAŞARANOĞLU¹, Emre BİLGİN², Mine DURUSU TANRIÖVER², Tülay BAĞCI BOSI³, Ergin ÇİFTÇİ⁴, Erdal İNCE⁴, Halil ÖZDEMİR⁴, Lale ÖZİŞİK², Necla TÜLEK⁵, Metin ÖZSOY⁵, Özlem GÜZEL TUNÇCAN⁶, Özge ÖZGEN⁶, Ateş KARA¹, Kübra AYKAÇ¹, Alpay AZAP⁷, Fazilet AYAN⁷, Serhat ÜNAL⁸

¹Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

²Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

³Department of Public Health, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

⁴Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Ankara, Ankara, Turkey

⁵Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

⁶Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Gazi, Ankara, Turkey

⁷Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ankara, Ankara, Turkey

⁸Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

Introduction: Respiratory syncytial virus (RSV) is among the major causes of severe mortality and morbidity in both children and adults worldwide. This study aimed at demonstrating the course of RSV in our country.

Materials and Methods: Simultaneous RSV surveillance was implemented within the scope of Global Influenza Hospital Surveillance Network in Ankara in the season of 2016-2017.

Results: A total of 917 cases were included into the study, and RSV polymerase chain reaction was positive in 145 patients (15.8%). Among the RSV positive cases, 132 were under five years old and 13 were over five. There was no underlying disease in 86.3% of the cases under five years of age, and the most common underlying disease was chronic obstructive pulmonary disease in the five years and older group. While 9.8% of the cases under the age of five was admitted to the intensive care unit, only one case out of 13 patients over the age of five was admitted to the intensive care unit. Although the rate of infection was higher among children under five years of age, there was one mortal case in this group, while one of two patients older than 65 years died in the group over the age of five.

Conclusion: In our country, clinical and epidemiological data have great importance for the prevention of mortality and morbidity associated with RSV infections, and extensive surveillance studies are needed.

Key Words: Respiratory syncytial virus; Influenza-like diseases

GİRİŞ

Respiratuvar sinsityal virüs (RSV), çocuklarda görülen solunum sistemi enfeksiyonu etkenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Özellikle yaşlı popülasyonda olmak üzere erişkin yaş grubunda RSV insidansı artmaktadır. En sık üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olmakla birlikte pnömoni, solunum yetmezliği ve ölüme kadar gidebilen ciddi solunum sistemi disfonksiyonlarına neden olabilmektedir.

RSV, yaklaşık 40 yıl öncesine kadar erişkinler için önemli bir enfeksiyon nedeni olarak görülmezken, bakım merkezi kökenli RSV salgınları sonucunda etkenin önemi anlaşılmaya başlanmıştır^[1,2]. Amerika Birleşik Devletleri'nde yakın dönemde yapılan geniş çaplı araştırmalarda, 65 yaş üzerindeki hastalarda yılda yaklaşık 10.000 ölümün RSV nedeniyle olduğu görülmüştür^[3]. Bu veriler, son dönemde hızlanan aşı geliştirme çalışmalarına öncülük etmiştir. Bununla birlikte, RSV ile ilgili bölgesel epidemiyolojik verilere duyulan ihtiyaç artmaktadır.

Sürveyans sistemleri, gerçek zamanlı veri sağlamaları ve infeksiyon hastalıklarının yaygınlığını ve hastalık yükünü ortaya koymaları nedeniyle epidemiyolojik ve bilimsel araştırmalar açısından son derece önemlidir^[4]. Bu bağlamda, Türkiye, 2012-2013 influenza sezonu itibarıyla Global İnfluenza Hastane Sürveyans Ağı (GIHSA)'na katılmıştır. Bu proje kapsamında 2016-2017 influenza sezonunda çalışmaya dahil edilen hastalar, RSV açısından da değerlendirilmiştir.

MATERYAL ve METOD

GIHSA-Türkiye Projesi, 13 Aralık 2016-15 Nisan 2017 tarihleri arasında, İspanya'daki uluslararası koordinasyon merkezince belirlenen ana protokole bağlı kalınarak yürütülen, prospektif bir epidemiyolojik çalışmadır.

Çalışma Ankara'da, toplam 2815 yatak kapasitesi olan altı merkezde yürütüldü. En az son altı aydır Ankara'da yaşayan çocuk ve erişkin yaş grubundaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Esas olarak acil servis, akut bakım ve yoğun bakımda yatan hastalar pazartesi günleri saat 08:00 ile cuma günleri saat 17:00 arasında sistematik olarak tarandı. Araştırmacılar, hastane kayıt sistemi üzerinden, daha önce belirlenen servislere son 24-48 saat içinde yapılan tüm yatışları gözden geçirdi. Sonrasında hastalar, önceden belirlenen Uluslararası Hastalık Sınıflandırması-10 (ICD-10) kodlarına göre uygunluk açısından değerlendirildi.

Beş yaş ve üzerindeki hastalar, son yedi günde, "ates, baş ağrısı, miyalji ve kırgınlık" sistemik semptomlarından en az birini ve "öksürük, boğaz ağrısı ve nefes darlığı" solunum semptomlarından en az birini tariflemesi durumunda çalışmaya dahil edildi. Beş yaş altı hastalar, yatış gerektiren endikasyonlar yedi gün içinde ortaya çıkmış ise çalışmaya dahil edildi. Bakımevinde kalan hastalar, son altı aydır Ankara'da yaşamayanlar, son 30 günde herhangi bir hastanede yatış öyküsü olan hastalar ve aydınlatılmış onam vermeyen hastalar dışlandı.

On dört yaş altı hastalardan nazal, 14 yaş ve üzeri hastalardan farengeal, tüm hastalardan da nazofarengeal örnekler daha önceden belirlenen protokole uygun olarak toplandı ve analiz için saklandı. "Medical Wire M40-A Compliant Sigma-Virocult™ Viral Collection and Transport

System" ve "Sigma-Swab™ with Virocult" sistemleri örnek toplanması için kullanıldı. Tüm örnekler kurye tarafından günlük olarak hastaneden toplandı ve laboratuvarında -20°C'de saklandı.

Nükleik asit ekstraksiyonu için EZ1 virüs mini kit V2.0 (katolog numarası: 955134, Qiagen, Almanya) kullanıldı. RSV tanımlaması için gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), multiplex FTD FLU/HRSV (Fast track diagnostics/catalog no. FTD-48-64) kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler IBM SPSS Statistics (Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak değerlendirildi. Hastaların temel karakteristiklerini özetlemek için kullanılacak tanımlayıcı istatistikler devamlı değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralıktan (CAA) oluşurken, kategorik değişkenler için sıklık dağılımından oluşmaktaydı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 917 olgunun 145 (%15.8)'inde RSV PCR pozitif olarak tespit edilmiştir.

RSV pozitif bulunan olguların 132'sinin beş yaş altı, 13'ünün beş yaş üstü grupta olduğu saptanmıştır. Tablo 1'de demografik ve klinik özellikler gösterilmektedir. Dokuz (%6.2) olgunun 65 yaş ve üstünde, 115 (%79.3) olgunun iki yaş altında olduğu tespit edilmiştir. Olguların 75 (%51.7)'i erkektir. Beş yaş altı olguların %86.3'ünde altta yatan bir hastalık yokken, beş yaş üstü grupta en sık kronik obstrüktif akciğer hastalığı (n= 6), kardiyovasküler hastalık (n= 5) ve astım (n= 4) saptanmıştır. Beş yaş altı grupta %19 (n= 25) oranında prematür doğum öyküsü, %97 (n= 128) oranında anne sütü alma öyküsü mevcuttur. Anne sütü alan olguların %54.6 (n= 70)'sı üç aydan az anne sütü almıştır. Beş yaş altı çocuk hastalarda ebeveynin sigara içme öyküsü %64.3 oranında izlenirken, beş yaş üstü grupta bir çocuk hastanın ebeveyninin sigara içtiği görülmüştür. Erişkin hastalardan sadece birinin kendisi sigara içmektedir. Olguların 17 (%11.7)'inde eş zamanlı influenza virüs pozitifliği tespit edilmiştir. Beş yaş altı olguların %9.8'i, beş yaş üstü 13 olgunun ise sadece bir tanesi yoğun bakımda izlenmiş; beş yaş altı grupta 7 (%5.3) olguda, beş yaş üstü grupta 3 (%23) olguda mekanik ventilatör desteği gerekli

Tablo 1. RSV pozitif saptanan olguların özellikleri

	Beş yaş altı (n= 132)	Beş yaş üstü (n= 13)
Yaş [ortanca (ÇAA)]	3.7 ay (1.7-10.2)	75.5 yıl (9.7-88.1)
Cinsiyet, n(%)		
Erkek	69 (52.2)	6 (46)
Altta yatan hastalık, n(%)		
Yok	114 (86.3)	1 (7.6)
Kardiyovasküler hastalık	6 (4.5)	5 (38.4)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	-	6 (46)
Astım	5 (3.7)	4 (30.7)
Diyabet	-	2 (15.3)
Böbrek yetmezliği	-	3 (23)
Romatolojik hastalık	-	1 (7.6)
İmmünyetmezlik/transplant hastası	2 (1.5)	1 (7.6)
Nöromusküler hastalık	8 (6)	1 (7.6)
Siroz/karaciğer hastalığı	-	-
Otoimmün hastalık	-	-
Neoplazm	-	1 (7.6)
Prematür doğum, n(%)	25 (19)	-
Anne sütü alma durumu, n(%)		
Evet	128 (97)	-
Anne sütü alma süresi, n(%)		
3 aydan az	70 (54.6)	-
3-6 ay	22 (17)	-
6 aydan fazla	36 (28)	-
Ebeveynin sigara içmesi, n(%)	85 (64.3)	1 (7.6)
Kendisinin sigara içmesi, n(%)	-	1 (7.6)
Eşlik eden influenza virüs testi pozitifliği, n(%)	14 (10.6)	3 (23)
Yoğun bakımda yatış, n(%)	13 (9.8)	1 (7.6)
Mekanik ventilatör ihtiyacı, n(%)	7 (5.3)	3 (23)
Hastanede yatış süresi [ortanca (ÇAA)]	5 (3-6)	11 (6.5-23)
Tüm mortalite, n(%)	1 (0.7)	2 (15.3)
RSV ilişkili mortalite, n(%)	1 (0.7)	1 (7.6)

RSV: Respiratuvar sinsiyal virüsü, ÇAA: Çeyrekler arası aralık.

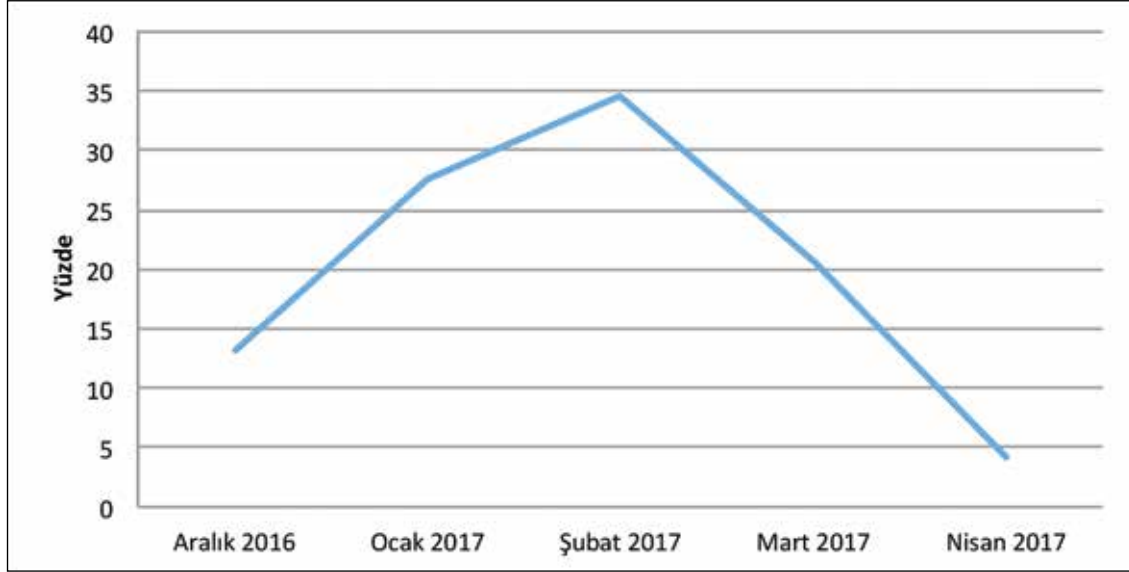
olmuştur. Beş yaş altı grupta ortanca hastanede yatış süresi 5 gün (ÇAA: 3-6), beş yaş üstü grupta ise 11 gündür (ÇAA: 6.5-23). Beş yaş altı grupta gözlenen tek mortalite RSV ilişkiliyken, beş yaş üstü grupta kaybedilen 65 yaş üstü iki hastadan biri RSV ile ilişkili, diğeri ise RSV ve influenza ko-infeksiyonuyla ilişkili bulunmuştur.

RSV pozitif olguların aylara göre dağılımı değerlendirildiğinde tüm olguların 50 (%34.5)'si Şu-

bat ayında gözlenmiştir (Şekil 1). En az olgu ise Nisan ayında (n= 6) tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada influenza benzeri hastalık semptomlarıyla başvuran ve hastaneye yatırılan hastalardan solunum sekresyonlarında RSV pozitif tespit edilen olguların klinik özellikleri değerlendirilmiş ve beş yaş altı çocuk hastaların büyük



Şekil 1. Aylara göre respiratuvar sinsityal virüs aktivitesinin takibi.

çoğunluğunun altta yatan bir hastalığı yokken, erişkin hastaların biri hariç hepsinin altta yatan bir hastalığı olduğu görülmüştür. Yoğun bakımda yatış, mekanik ventilatör ihtiyacı, hastanede kalış süresi ve RSV ilişkili mortalite değerlendirildiğinde beş yaş altı grupta klinik seyir oldukça iyidir.

RSV, çocuk hastaların %90'ında ilk üç yaşta enfeksiyona neden olurken sıklıkla daha büyük çocuklar ve yaşlılarda tekrar enfeksiyonlara neden olur^[5]. Gelişmekte olan ülkelerde RSV, bir yaş altında ciddi mortalite nedeni olmaktadır^[6]. Morbidite ve mortalite özellikle prematüre bebeklerde; kardiyovasküler, pulmoner, nörolojik hastalığı olanlarda, immünsüpresif hastalarda ve yaşlılarda çok daha belirgin düzeyde gerçekleşmektedir^[7].

Çocuk hastaların hastaneye yatışa sebep olma hızı açısından, viral akut respiratuvar hastalıkların nedeni olan RSV, influenza ve parainfluenza virüsleri karşılaştırıldığında 1000 çocukta 3.5 hızıyla RSV en sık etken olarak tespit edilmiş, özellikle beş yaş altı çocukların risk altında olduğu bildirilmiştir^[8]. Beş yaş altı çocuk hastalarda RSV ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonu gelişimi için risk faktörlerinin değerlendirildiği bir meta-analizde, prematürite, düşük doğum ağırlığı, erkek olmak, kardeşi olmak, annenin sigara içmesi, atopi öyküsü, anne sütüyle beslenmeme ve kalabalık ortamda yaşamak istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olarak bulunmuştur^[9]. Bizim çalışmamızda beş

yaş altı çocuk hastalarda anne sütü alma oranı %97 olmakla birlikte, RSV enfeksiyonu gelişimine neden olan mevsimsel ve coğrafik farklılıklar da virülansı etkilemiş olabilir. Bu grupta ebeveynlerde sigara içiminin oldukça yüksek oranda olmasının destekleyici bir faktör olduğu düşünülebilir.

Çalışmaya dahil edilen olguların %6.2'sinin 65 yaş üstünde idi. Bu gruptaki bir hastada RSV ilişkili mortalite gözlemlendi. Sürveyans çalışmaları arttıkça RSV'nin yaşlılarda ve yüksek riskli erişkinlerde önemli bir patojen olduğu ortaya çıkmıştır. Falsey ve arkadaşları yıllık RSV enfeksiyonu sıklığını sağlıklı yaşlı grupta %3-7, yüksek riskli yaşlı grupta %4-10 olarak bildirmektedir^[10]. Aynı çalışmada, toplumda mevsimsel influenza aşılama yüzdesinin artmasıyla RSV enfeksiyonu insidansının arttığına, bu veri göz önünde bulundurularak, bu riskli gruplarda RSV aşılama oranının önemine dikkat çekilmektedir. RSV erişkin hastalardaki toplumdaki kazanılmış pnömonilerin %2-5'inden sorumlu tutulmaktadır, atak hızı bakım merkezlerinde yılda yaklaşık %5-10 arasında, mortalite %2-5 oranında bildirilmektedir^[11]. Bakımevlerinde kalanlar, kronik akciğer ve kalp hastalığı olanlar, kemik iliği transplantasyonu yapılanlar, kanser hastaları ve HIV enfekte hastalar RSV enfeksiyonu açısından riskli grupta sayılmaktadır. Henüz klinik kullanıma sunulmuş bir aşı olmaması nedeniyle standart enfeksiyon korunma yöntemleri RSV mevsiminde büyük önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda influenza ile koinfeksiyon saptanan hasta oranı %11.7 olarak bulunmuştur. Beş yaş üstü hastalarda bu oran %23'e ulaşmaktadır. İn vitro çalışmalarda RSV ve influenza'nın benzer ekolojik nişe sahip olabileceği düşünülmüş ve hücre kültürü ortamında influenza varlığı, RSV gelişimini baskılamıştır. 2016 yılında yayınlanan çocuklarda yürütülen bir çalışmada, RSV ile influenza koinfeksiyon oranı %3 civarında saptanmıştır^[12]. Bu durumun olası nedenleri olarak; dahil edilen hasta popülasyonu, aşılama sıklığı ve tanı yöntemleri arasındaki farklılıklar sıralanabilir. Mevcut literatürde, influenza aşılama sonrasında sekonder bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda azalma olduğu öne sürülmüştür^[13].

RSV ile ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonundan korumak amacıyla, RSV nötralizan monoklonal antikör (palivizumab), prematür bebeklerde ve altta yatan akciğer hastalığı olan ve hemodinamik olarak ciddi kalp hastalığı olan çocuklarda bugün için klinik kullanımda olan tek üründür. Profilaksi yaklaşımlarını düzenlemek amacıyla, yıllık RSV epidemisinin, coğrafya da göz önünde bulundurularak belirlenmesi gerekli olmaktadır. RSV hastalığı, Amerika Birleşik Devletleri ve diğer ılıman iklim ülkelerinde, geç sonbahar, kış ve erken bahar döneminde tepe yapmaktadır^[14,15]. Bunun yanında RSV epidemisinin yıldan yıla da değişkenlik gösterdiği gösterilmiştir^[16]. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından influenza sentinel sürveyansı kapsamında RSV aktivite takibi yapılabilmekle birlikte, klinik korelasyon yapılamamaktadır. Bizim çalışmamızda 2016-2017 sezonunda, Ankara için RSV aktivitesinin en yüksek Şubat ayında olduğu gözlenmiştir, bununla birlikte coğrafik ve yıl bazında değişiklikler için daha kapsamlı bir takip sistemi gereklidir.

Hastaların çalışmaya dahil edilirken influenza benzeri hastalık kriterlerine uygunluğuna göre taranması olası daha hafif olguların atlanmasına neden olabileceğinden, bu durum çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak belirtilebilir. Aynı şekilde, çalışmanın tarama ve hasta alımı süresinin mevsimsel influenza epidemisinin başlangıç ve bitiş tarihleriyle sınırlı olması da bir başka kısıtlılıktır.

Sonuç olarak; hastaneye yatış gerektiren RSV enfeksiyonu olan olguların büyük çoğunluğu beş yaş altı hastalardı ve altta yatan herhangi bir

hastalıkları yoktu. Olguların klinik seyri oldukça iyi olmakla birlikte 65 yaş üstü olguların özellikleri dikkat çekiciydi. Ülkemizde RSV enfeksiyonlarıyla ilişkili mortalite ve morbiditeye yönelik önlemlerin alınabilmesi için klinik ve epidemiyolojik verilerin takibi büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle klinik verilerle korelasyonun yapılmasına da olanak sağlayan kapsamlı sürveyans çalışmalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Hart RJC. An outbreak of respiratory syncytial virus infection in an old people's home. *J Infect* 1984;8:259-61.
2. Respiratory syncytial virus infection in the elderly 1976-82. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:1618-9.
3. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179-86.
4. Smith PF, Hadler JL, Stanbury M, Rolfs RT, Hopkins RS. Updating public health surveillance for the 21st century. *J Public Health Manag Pract* 2013;19:231-9.
5. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986;140:543-6.
6. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
7. Piedimonte G. RSV infections: State of the art. *Cleve Clin J Med* 2015;82(11 Suppl 1):S13-8.
8. Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR, Weinberg GA, et al. New Vaccine Surveillance Network. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics* 2004;113:1758-64.
9. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015;5:020416.
10. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005;352:1749-59.
11. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:371-84.
12. Meskill, Sarah D, Paula A, Chandramohan L, Cruz Andrea. Prevalence of co-infection between respiratory syncytial virus and influenza in children. *Am J Em Med* 2016;35:495-8.

13. Anderson AJ, Snelling TL, Moore HC, Blyth CC. Advances in vaccines to prevent viral respiratory illnesses in children. *Paediatr Drugs* 2017;19:523-31.
14. Kim HW, Arrobio JO, Brandt CD, Jeffries BC, Pyles G, Reid JL, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, DC I Importance of the virus in different respiratory tract disease syndromes and temporal distribution of infection. *Am J Epidemiol* 1973;98:216-25.
15. Gilchrist S, Török TJ, Gary HE Jr, Alexander JP, Anderson LJ. National surveillance for respiratory syncytial virus, United States, 1985-1990. *J Infect Dis* 1994;170:986-90.
16. Mullins JA, Lamonte AC, Bresee JS, Anderson LJ. Substantial variability in community respiratory syncytial virus season timing. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:857-62.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Emre BİLGİN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara-Türkiye

E-posta: dr.emrebilgin@gmail.com