

Respiratory Syncytial Virus Infections

Respiratuvar Sinsityal Virus Enfeksiyonları

Gülperi Timurtaş Dayar, Emine Kocabaş

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Abstract

Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the most common respiratory pathogens in infants and young children worldwide. Almost all children are infected at least once by the age of 2 years. The clinical manifestations vary depending on age, health status, and whether the infection is primary or secondary. Most RSV-infected children experience upper respiratory tract symptoms and 20% to 30% develop lower respiratory tract disease (e.g., bronchiolitis and/or pneumonia). RSV is the most common cause of lower respiratory tract infection in children younger than 1 year. Most children who have been previously healthy have mild lower respiratory tract infections. However, prematurity, chronic lung disease, congenital heart disease, and primary or secondary immune deficiencies are risk factors for severe RSV infections. Diagnosis can often be clinical. Diagnostic testing is not routinely recommended. The treatment of upper and lower respiratory tract infections is generally supportive. Ribavirin can be used in patients with immune deficiency but is not routinely recommended. There is not a routine vaccine for RSV. The RSV-specific humanized mouse monoclonal antibody "palivizumab" is particularly safe and effective for prophylaxis in high-risk groups. (*J Pediatr Inf 2016; 10: 60-7*)

Keywords: Respiratory syncytial virus, RSV, bronchiolitis

Özet

Respiratuvar sinsityal virus (RSV) infant ve çocuklarda saptanan en sık solunum yolu patojenlerindedir. Çocukların hemen hepsi ilk iki yaşta en az bir kez RSV ile enfekte olurlar. RSV enfeksiyonlarında klinik özellikler hastanın yaşına, altta yatan hastalığına, enfeksiyonun primer veya reenfeksiyon oluşuna göre değişir. RSV çocuklarda genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu biçiminde görülse de, %20-30 oranında alt solunum yolu enfeksiyonlarına (bronşiyolit ve/veya pnömoni) da yol açar. Bir yaş altı çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının en sık nedeni RSV'dir. Daha önceden sağlıklı olan çocukların çoğunda bu enfeksiyonlar hafif seyreder. Ancak prematürite, kronik akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı, primer ya da sekonder immün yetmezlikler ağır RSV enfeksiyonları için risk oluştururlar. Tanı çoğunlukla klinik olarak konabilir. Tanısal testler rutin olarak önerilmez. Alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında tedavi genellikle destekleyicidir. Ribavirin immün yetmezliği olan olgularda kullanılabilir, ancak rutin olarak önerilmemektedir. RSV için rutin bir aşı bulunmamaktadır. RSV spesifik humanize fare monoklonal antikoruna 'palivizumab' özellikle riskli gruplarda RSV profilaksisinde etkin ve güvenilirdir. (*J Pediatr Inf 2016; 10: 60-7*)

Anahtar kelimeler: Respiratuvar sinsityal virus, RSV, bronşiyolit

Received/Geliş Tarihi:
30.11.2015

Accepted/Kabul Tarihi:
02.04.2016

**Correspondence
Address**

Yazışma Adresi:
Gülperi Timurtaş Dayar
E-mail:
drgulperi@hotmail.com

©Copyright 2016 by Pediatric
Infectious Diseases Society -
Available online at
www.cocukenfeksiyon.org

©Telif Hakkı 2016
Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Derneği -
Makale metnine
www.cocukenfeksiyon.org
web sayfasından ulaşılabilir.
DOI: 10.5152/ced.2016.2238



Giriş

Tüm yaş gruplarında hastalık yapabilen Respiratuvar sinsityal virus (RSV), çocukluk çağının en sık enfeksiyon etkenleri arasındadır. Hemen hemen tüm çocuklar anneden geçen antikorlara rağmen yaşamlarının ilk iki yılında RSV ile enfekte olurlar (1). İlk enfeksiyonlar hemen her zaman semptomatiktir, yaşamın ilerleyen dönemlerinde de yine semptomatik olabilen reenfeksiyonlar devam eder. RSV çocuklarda genellikle üst solu-

num yolu enfeksiyonu biçiminde görülse de, %20-30 oranında da alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açar. Bir yaş altı çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının en sık nedeni RSV'dir (2). Dünya Sağlık Örgütü çocuklardaki akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının %60'ından RSV'nin sorumlu olduğunu belirtmektedir. Bu oran bir yaş altındaki infantlarda %80'nin üzerine çıkmaktadır (3). Türkiye'de büyük bir merkezden yapılan çalışmada, akut alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla hastaneye yatırılan iki yaş altı çocuklarda

%37,9 oranında RSV pozitifliği saptanmıştır (4). Dünya genelinde beş yaş altı çocuklarda 2005 yılında 33 milyon RSV ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonu görülmüştür. Buna bağlı hastane yatış oranı 0-5 aylık infantlarda 16,9/1000, 6-11 aylık infantlarda ise 5,1/1000 olarak hesaplanmıştır. Beş yaş altı çocuklardaki RSV ilişkili yıllık mortalite hızı 66.000/yıl-199.000/yıl arasında değişmektedir (5).

Etiyoloji

Respiratuvar sinsityal virus *Paramyxoviridae* ailesi içinde yer alan *Pneumovirinae* alt ailesindeki *Pneumovirus* cinsi bir virustur. *Pneumovirinae* alt ailesinde 2001 yılında tanımlanmış olan human Metapneumovirus'un (hMPV) yer aldığı *Metapneumovirus* cinsi de bulunmaktadır (6).

Helikal bir nükleokapsid içinde yer alan RSV genomu segmentsiz, tek sarmallı, negatif iplikli bir RNA'dan oluşur. Nükleokapsid de konak hücrenin plazma membranından oluşan iki katlı bir lipid zarfla çevrilidir. RSV genomu yapısal ve yapısal olmayan 10 proteini kodlamaktadır. Yapısal olmayan NS1 ve NS2 proteinleri interferon yanıtını engelleyerek, enfekte hücrenin sağkalım süresini uzatır ve yeni virus oluşumunu artırır. Yapısal proteinlerden N (nucleoprotein), P (phosphoprotein) ve L (polymerase) proteinleri nükleokapsid yapısını oluşturur. Non glikolize M ve M2 yapısal proteinleri de matris proteinleridir. F (fusion), G (attachment) ve SH (nonglycosylated hydrophobic) yapısal proteinleri de zarfın üzerinde bulunan yüzey proteinleridir. SH proteini hastalık oluşumu için şart değildir ancak eksikliğinde virusun üst solunum yollarında replikasyonu on kat azalır. F ve G proteinleri ise esas olarak enfektiviteden sorumludur. G proteini konak hücreye tutunmadan sorumludur. Diğer *Paramyxoviridae* ailesindeki virüslardan farklı olarak nörominidaz ve hemagglütinin içermez. F proteini virusun hücre membranı ile füzyonundan ve hücreden hücreye virusun yayılımı ile RSV için karakteristik sinsitya oluşumundan sorumludur. RSV'nin bir serotipi vardır, ancak G proteinine göre majör olarak A ve B gruplarına ayrılır. Bu iki grupta da F, G, N ve P proteinlerindeki varyasyonlara göre farklı suşlar bulunmaktadır (7).

Epidemiyoloji

Respiratuvar sinsityal virus için tek kaynak insandır. Geçiş kontamine sekresyonların nazofarengal mukozaya, göz mukozasına ve daha az oranda da oral mukozaya ulaşması ile olur. Bu sıklıkla nefes alıp verme, hapşırma, öksürme sırasında yayılan, kısa mesafedeki ($\leq 0,9$ m) büyük partiküllü damlacıklar ya da enfekte sekresyonlarla kontamine olmuş yüzeylerle temas sonucu olur. RSV ellerde yarım saatten daha uzun süre, kontamine çevrede ise saatlerce canlı kalabilir, bu nedenle el yıkama ve temas önlemleri bulaşıcılığın önlenmesinde önemlidir (8). Birçok

çalışma infantların ev içindeki büyük kardeşlerden enfekte olduğunu göstermiştir. Viral çoğalma süreci genellikle 3-8 gün kadardır. Ancak küçük bebeklerde ve bağışıklığı baskılanmış olgularda 3-4 haftaya kadar uzayabilir. RSV enfeksiyonlarında inkübasyon süresi 2-8 gün, sıklıkla da 4-6 gündür (8).

Respiratuvar sinsityal virus mevsimsel özellik gösterir. Her iki yarım kürede ılıman iklimin görüldüğü yerlerde RSV görülme sıklığı kış aylarında zirve yapar. Ekvator bölgesinde ise RSV yılın büyük kısmında görülmektedir. Ülkemizin de yer aldığı Kuzey Yarım Küre'de RSV sezonu Kasım-Aralık aylarında başlar, Ocak-Şubat aylarında zirve yapar, Mart-Nisan aylarında da sonlanır (9). RSV'nin mevsimsel aktivite değişikliklerinden günlük ortalama sıcaklıkların, nem ve yağış oranlarının, ultraviyole ışınların da dahil olduğu kompleks bir süreç sorumludur (10).

Bazı epidemiyolojik çalışmalar, vitamin D'nin RSV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarından koruduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar kış aylarında artan enfeksiyon sıklığını da, bu mevsimde düşen serum vitamin D konsantrasyonları ile ilişkilendirmektedir (7).

Patogenez

Respiratuvar sinsityal virus nazofarenkste replike olur ve üst solunum yolu enfeksiyonuna yol açar. Bazal hücrelerin korunarak bronşiyal epitelin enfekte olması ve sonra da tip 1-2 alveolar pnömositlerin enfekte olması ile alt solunum yolu enfeksiyonu gelişir. Bu tablo üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularından 1-3 gün sonra ortaya çıkar (11, 12). Bunda sekresyonların aspirasyonu veya virusun hücreden hücreye yayılımı etkili olabilir. Monosit ve makrofajların RSV ile enfekte olması da alt solunum yollarına yayılımı sağlayabilir. RSV bağışıklığı baskılanmış bazı olgular dışında sadece solunum yollarında enfeksiyona neden olur. İki çalışmada serumda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile RSV gösterilmişse de virus üretilmemiştir, dolayısıyla bağışıklığı baskılanmış olgulardaki sistemik yayılmadan da, yine enfekte monosit ve makrofajlar sorumlu tutulmaktadır (13, 14).

Respiratuvar sinsityal virus bronşiyolitinin erken patolojik bulguları ödemle birlikte peribronşiyal lenfositik infiltrasyon, bronşiyal epiteldeki proliferasyon ve nekrozdur. Nekrotik materyallerle ve mukusla daralan hava yolları da özellikle ekspiryumda hava çıkışının engellenmesine ve ateletazilere yol açar. Bronşiyolit ile eş zamanlı olarak, interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize pnömoni tablosu da gelişebilir (7).

Respiratuvar sinsityal virus patogenezinde virusun direk sitotoksik etkisi başta olmak üzere konağın immun yanıtı da rol oynamaktadır. Fatal RSV enfeksiyonlarından sonra incelenen infant akciğer dokularında antijeneminin çok yüksek olduğu, buna rağmen lenfosit ve doğal öldü-

rücü hücrelerin az sayıda olduğu görülmüştür (15). Yine insanlardaki deneysel çalışmalarda klinik gidişin viral yük ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca influenza ile karşılaştırıldığında RSV'de daha az sitokin yanıtının görüldüğü patogeneze de virusun direk sitotoksik etkisinin olduğunu düşündürmektedir (7).

Patogeneze de konağın immun yanıtının önemi ise 1966-1967 yılları arasında formalin ile inaktive edilmiş RSV aşularının uygulandığı bir çalışmada anlaşılmıştır. Doğal RSV enfeksiyonu sonrasında aşılardan 2 ay-9 yaş arası çocukların %80'inde hastane yatışı gerektiren RSV enfeksiyonları görülmüştür. İki çocuk da ciddi RSV enfeksiyonu sebebi ile kaybedilmiştir. Formalin ile inaktive edilmiş aşı suşu T hücre yanıtını indüklemiş, ancak koruyucu antikor yanıtı sağlanamamıştır (6, 16, 17).

Klinik

Respiratuvar sinsityal virus enfeksiyonlarında klinik özellikler hastanın yaşına, altta yatan hastalığa, enfeksiyonun primer veya reeneksiyon oluşuna bağlıdır. Doğumdan sonra ilk aydaki RSV sıklığı 2. ay ile karşılaştırıldığında belirgin (1/3 oranında) olarak düşüktür (18). Yenidoğanlarda RSV sıklığındaki bu düşüklük, yenidoğanların korumacı bir çevrede tutuluyor olması ve bu durumda maruziyetin azalıyor olması, anneden geçen antikorlar ya da diğer bazı immunolojik mekanizmalarla açıklanabilir (19). Özellikle ilk üç haftadaki yenidoğanlarda belirtiler hafif üst solunum yolu enfeksiyonuna eşlik eden, beslenme güçlüğü, kilo almama gibi hastalığa özgül olmayan belirtiler olabilir (20). Üçüncü haftadan sonra alt solunum yolu enfeksiyonları şeklinde bulgu vermeye başlar. Yenidoğanlar ve özellikle pretermiler ağır RSV enfeksiyonları açısından risk altındadırlar ve bu grupta hastane yatış oranları artmıştır (19). Ani bebek ölüm sendromu nedenleri arasında sayılmasa da, bu olguların bazılarında RSV gösterilmiştir (21). Özellikle preterm yenidoğanlar apne, letarji, iritabilite ile başvurabilir.

İnfanlarda ise yenidoğanların aksine primer RSV enfeksiyonlarının semptomları daha belirgindir. Çoğunlukla akut bronşiyolit ve/veya pnömoni tablosu ile gelirler. Ateş olguların yarısından azında bulgulara eşlik eder. Üst solunum yolu enfeksiyonu olarak başlayan klinik tablo birkaç gün içinde alt solunum yolu enfeksiyonuna ilerleyebilir. RSV pnömonisi ile bronşiyolitinin klinik-radyolojik ayrımı kolay değildir ve bu iki durum sıklıkla birlikte görülür. Olguların çoğu hafif seyrederek, ayaktan tedavi edilebilir (6, 7). Ancak altı aylıktan küçük bebekler, bronkopulmoner displazi (BPD) gibi altta yatan akciğer hastalığı olan bebekler ve çocuklar, 35 gebelik haftasından önce doğmuş pretermiler, konjenital kalp hastalığı olanlar, sigara dumanına maruz kalan çocuklar, Down sendromlular, primer ve/veya sekonder immun yetmezliği olanlar, şiddetli astımı olanlar, 2500 metreden yüksekte yaşayanlar, kronik akciğer ya da

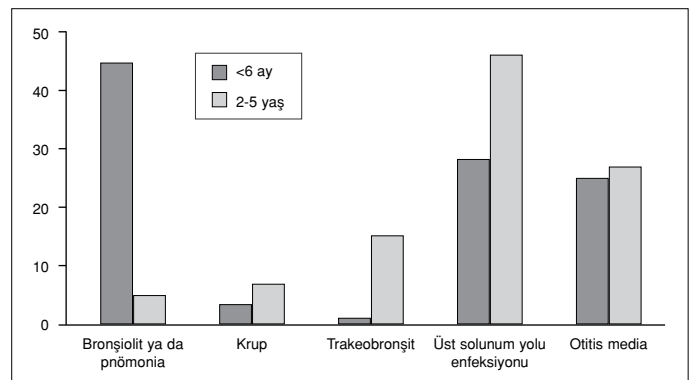
kalp hastalığı olan yetişkinler ve bakıma muhtaç yaşlılar RSV'ye bağlı ağır alt solunum yolu enfeksiyonları açısından risk altındadırlar (22). Tablo 1'de RSV enfeksiyonları için risk grupları belirtilmiştir.

Respiratuvar sinsityal virus bronşiyolitinin nörolojik komplikasyonları arasında nöbet ve akut ensefalopati yer alır. RSV dışı viral enfeksiyonlarla karşılaştırıldığında, RSV bronşiyolitinde bu komplikasyonlar daha sık değildir. Menenjit, ensefalit, myelit, miyokardit, aritmi, ekzantem de nadir komplikasyonları arasındadır (6).

Akut otitis media dışında RSV enfeksiyonunda ikincil bakteriyel enfeksiyon riskinin artmadığı kabul edilir. Ateşli RSV bronşiyoliti olgularında bakteriyemi ya da menenjit riski düşüktür (<%1-2). Bu olgularda ileri sepsis incelemesine gerek duyulmaz. İdrar yolu enfeksiyon sıklığı ise bronşiyoliti olmayan hastalara göre daha az olsa da göz ardı edilemez (%1-5) (6, 23).

Tablo 1. RSV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonları açısından riskli gruplar (22)

| Risk grupları |
|---|
| 6 aylıktan küçük bebekler, özellikle RSV sezonun ilk yarısında doğan ve kreşe gidenler |
| Bronkopulmoner displazi gibi altta yatan kronik akciğer hastalığı olan bebekler ve çocuklar |
| 35 gebelik haftasından önce doğan bebekler |
| Konjenital kalp hastalığı olan bebekler ve çocuklar |
| Sigara dumanına maruz kalan bebekler |
| Down sendromlu hastalar |
| İmmün sistemi baskılanmış hastalar (Şiddetli kombine immün yetmezlik, lösemi, kemik iliği ya da akciğer nakli gibi) |
| Şiddetli astımı olan herhangi bir yaş grubundaki hastalar |
| Kardiyopulmoner hastalığı olan yetişkinler |
| 2500 metreden yüksekte yaşayanlar |
| Kronik akciğer hastalığı olan veya bakıma muhtaç olan yaşlı hastalar |
| RSV: Respiratuvar sinsityal virus |



Şekil 1. RSV enfeksiyonunun yaşlara göre klinik dağılımı (7)

Respiratuvar sinsityal virus enfeksiyonu büyük çocuklar ve erişkinlerde sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulguları verir. Burun tıkanıklığı, öksürük, hafif ateş görülebilir. Hem infantlarda hem de büyük çocuklarda görülebilen otitis media doğrudan RSV'ye bağlı olabileceği gibi, ikincil bakteriyel enfeksiyonlar nedeni ile de olabilir. Şekil 1'de çocuklardaki RSV enfeksiyonlarının yaşlara göre klinik dağılımı gösterilmiştir (7).

Respiratuvar sinsityal virusa bağlı alt solunum yolu enfeksiyonları uzun dönemde de morbiditeye yol açmaktadır. Birçok çalışmada viral alt solunum yolu enfeksiyonları nedeni ile hastaneye yatışların yaşamın ilk dekadında artan oranda astım ve solunum fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir metaanalizde 3 yaşından önce RSV sebebi ile hastane yatışı olan çocuklarda hışıltı ve astım riskinin arttığı (%22) gösterilmiştir (24). Tucson çalışmasında 1980-1984 yılları arasında 1200'den fazla çocuk incelenmiştir, 900'den fazlası 13 yaşına kadar izlenmiştir. Bu çalışmada RSV ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonlarının altı yaşına kadar hışıltı riskini arttırdığı, ancak bu riskin yaş ilerledikçe azaldığı ve 13 yaşında kaybolduğu görülmüştür (25). Bir erişkin çalışmasında ise, hayatın ilk iki yılında RSV sebebi ile hastane yatışı olan 18-20 yaşlarındaki hastalarda (%44), kontrol grubuna (%11) göre solunum fonksiyon testi anormalliklerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (26). Ancak RSV'nin astım ve yineleyen hışıltı için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı net değildir. RSV profilaksisi verilen hastalarda ileride astım-hışıltı riskinin azaldığı gösterilirse, aralarında doğrudan ilişki olduğu düşünülebilir. Tekrarlayan RSV enfeksiyonlarında belirtilerin şiddetinin azaldığı bilinmekle beraber, 211 olgunun yer aldığı bir çalışmada tekrarlayan enfeksiyonların erişkinlerde de %84 oranında semptomatik olduğu gösterilmiştir. Önemli kısmı üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde olsa da trakeobronşit ve hışıltı ile giden olgular da görülmüştür (27). Yaşlılarda ve kronik akciğer ve kalp hastalığı olanlarda ise RSV daha ağır seyredir. Bu hasta grubunda yapılan bir çalışmada kronik obstruktif akciğer hastalığı ve pnömoni nedenli yatışların %10'undan, astım ve kalp yetmezliği nedenli yatışların da %5'inden RSV'nin sorumlu olduğu gösterilmiştir (28).

Tanı

Respiratuvar sinsityal virusa bağlı alt solunum yolu enfeksiyonları hastanın yaşı, kliniği ve başvuru dönemi göz önünde bulundurularak tanımlanabilir. Kış aylarında, bronşiyolit tablosu ile gelen 2 yaş altındaki çocuk olgularda, özellikle benzer olguların arttığı dönemlerde, RSV enfeksiyonu düşünülmelidir. Genel durumun çok bozulmadığı, takipne, hışıltı, yaygın sibilan ronkus, bazen kreptasyonların eşlik ettiği klinik ve çekilirse akciğer grafisinde havalanma fazlalığı tanı için tipiktir. Tam kan sayımı öz-

gül değildir ancak viral enfeksiyonla uyumludur, C-reaktif proteinde anlamlı yükseklik beklenmez. Akciğer grafisinde havalanma fazlalığı dışında peribronşiyal kalınlaşma, ateletazi, konsolidasyon da görülebilir (29).

Tanı çoğunlukla klinik olarak konabilir, tanısal testler rutin olarak önerilmez. Ancak bu testler epidemiyolojik çalışmalarda, atipik klinikteki hastaların tanınmasında faydalı olabilir. RSV tanısının kesinleştirilmesi bazı hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi açısından da önemlidir. Tanısal testler virusun kültürde üretilmesi, PCR, viral antijenlerin ya da antikorların aranması şeklindedir. Örnekler nazal yıkama, nazofarengeal sürüntü ya da boğaz sürüntüsü şeklinde alınabilir. Nazal yıkama yöntemiyle daha yüksek performans sağlanabilir. Hasta entübe ise ya da bronkoskopi yapılacaksa örneklerin trakeal aspirattan ya da bronkoalveolar lavajdan çalışılması daha uygun olur (8, 22). Geçmişte virusun kültürde üretilmesi RSV için altın standart tanı yöntemiymişken, günümüzde kullanımı sınırlı hale gelmiştir. Kültür için alınan örneğin ısıdan ve ışıktan korunması, en kısa zamanda ekiminin yapılması gereklidir. Sonucun haftalar içinde alınabilmesi ve özel laboratuvarlarda yapılabiliyor olması bu yöntemin dezavantajlarıdır (30). Antijen testleri kültüre göre daha hızlı sonuç verir ve %90'nın üzerinde özgüllüğü vardır. Antikor testleri ise anneden geçen antikorları da gösterebileceğinden küçük çocuklarda tanıda yardımcı değildir. RSV'nin PCR ile saptanması, kültüre göre daha ucuz ve hızlı, antijen ve antikor testlerine göre ise daha güvenilir olması nedeni ile en sık başvurulan tanısal yöntemdir. Tek testle RSV'ye eşlik eden diğer viral etkenlerin de saptanmasını sağlayan Multiplex PCR kullanımı da yaygınlaşmaktadır (31).

Tedavi

Alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında tedavi genellikle destekleyicidir. Solunum sıkıntısı ya da oral alım bozukluğu yoksa, hastaların büyük bir çoğunluğu ayaktan izlenebilir. Klinik bölümde belirtilen risk faktörleri varlığında ise hastaneye yatış olasılığı yüksektir. Bu yüksek riskli

Tablo 2. RSV enfeksiyonlarında hastaneye yatış endikasyonları (32)

| |
|--|
| Toksik görünüm, beslenmenin kötü olması, letarji, dehidratasyon |
| Orta ya da ciddi solunum güçlüğü: burun kanadı solunumu, interkostal, subkostal veya suprasternal çekilmeler, dakika solunum sayısı >70, dispne, siyanoz |
| Apne |
| Hiperkarbiye bakmaksızın oksijen saturasyonunun %92'nin altında olması |
| Sosyal endikasyon (ailenin çocuğa bakamayacak olması) |
| RSV: Respiratuvar sinsityal virus |

grup ayaktan izleniyorsa ilk birkaç gün yakın izlem gerekir. Tablo 2'de RSV enfeksiyonlarında hastaneye yatış endikasyonları gösterilmiştir (32).

Yatan hastalarda da esas olan destek tedavisidir. Beslenme desteği, hidrasyon sağlanmalıdır. Burun tıkanıklığı serum fizyolojik uygulanarak açılmalıdır. Derin farengeal ya da trakeal aspirasyon önerilmez. Perküsyon ya da vibrasyonun da tedavide yeri yoktur. Oksijen saturasyonu \leq %90 ise oksijen verilmelidir. Yatan hastaların %5 kadarında mekanik ventilasyona gereksinim duyulur. Ancak kemik iliği baskılanması olan erişkin hasta grubunda bu oran %50'yi bulmaktadır (33).

Bronkodilatasyon etkisi sebebi ile pratik uygulamada sıkça başvurulmuş beta adrenerejik tedavilere hastada yanıt alınıyorsa devam edilebilir. Ancak RSV tedavisinde rutin kullanımı önerilmemektedir (8).

Randomize kontrollü pek çok çalışma ile bronşiyolit tedavisinde sistemik steroid tedavisinin de yeri olmadığı gösterilmiştir (34). Plasebo kontrollü bir çalışmada acil servise başvuran hastalarda oral steroid tedavisi sonrasında hastane yatış oranlarının azaltıldığı gösterildiyse de, bu sonraki çalışmalarda destek bulmamıştır (35). İki yaşından büyük, daha önceden wheezing ya da astım öyküsü olan çocuklar ise sistemik steroidden yararlanabilirler (8, 36).

Lökotrien reseptör antagonisti olan montelukastın da tedavide yeri yoktur.

Otitis media dışında RSV ile bakteriyel enfeksiyonların birlikteliği sık değildir. Gereksiz uzun süreli intravenöz antibiyotik kullanımı ise ikincil bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlayabilir. Bu nedenle RSV tedavisinde antibiyoterapinin yeri yoktur (8).

Ribavirin RSV'ye karşı in vitro etkinliği olan bir nükleozid analogudur. Pahalı oluşu, erken dönemde verilmek zorunda olması ve nebül olarak kullanıldığı için sağlık personelinin de maruz kalması sebebi ile kullanım alanı kısıtlıdır. Özellikle immun yetmezliği olan bazı olgularda kullanılabilir (8).

Nebülize hipertonik salinin, üç günden uzun süreli hastane yatışı olan çocuklarda semptomların düzelmesini hızlandırdığı ve yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir. Yoğun bakım ünitelerindeki hastalara dair veri yoktur. Yüksek akımlı nazal kanül (HFNC) tedavisinin solunum sıkıntısı olan infantlarda destek amaçlı kullanılabilirliği, ayrıca nazal sürekli pozitif havayolu basıncı (nCPAP) uygulamasının da HFNC tedavisine alternatif olarak kullanılabilirliği belirtilmektedir. Helyum tedavisi de ciddi solunum sıkıntısı olan infantlarda kullanılabilir (8).

Korunma

Anne sütünün desteklenmesi, sigara maruziyetinin engellenmesi, standart enfeksiyon kontrol önlemleri, risk gruplarının belirlenmesi, kalabalık ortamlardan uzak durul-

ması, rutin aşılama programına uyulması ve yıllık influenza aşılmasının önerilmesi, hastanede yeni olguların hızla saptanması ve temas izolasyonu RSV'den korunmada esastır. RSV için kullanılabilir rutin bir aşı bulunmamaktadır. İmmunoprolaksiye ise aylık olarak uygulanan intravenöz immunglobulin sonrası hastalık şiddetinin azaldığının gösterilmesi ile başlanmıştır. İntravenöz uygulanması, pahalı oluşu ve çocukluk çağı aşılamaları ile çakışması sebebi ile bu uygulama terk edilmiştir. İntravenöz immunglobulin yerini intramusküler olarak uygulanan RSV spesifik humanize fare monoklonal antikoruna 'palivizumab'a bırakmıştır (6). Palivizumab'ın kronik akciğer hastalığı olan pretermelerde, 35 gestasyon haftasının altındaki pretermelerde ve hemodinamik bozukluğu olan konjenital kalp hastalarında etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir. Cochrane 2013 meta-analizinde 2831 çocuğun incelendiği üç randomize çalışma değerlendirilmiş, palivizumabın RSV'ye bağlı hastane yatışlarını 101/1000'den 50/1000'e (rölatif risk 0,49) ve yoğun bakım yatışlarını 34/1000'den 17/1000'e (rölatif risk 0,5) azalttığı gösterilmiştir (37). Palivizumab RSV mevsiminde (Kuzey Yarım Küresi için Kasım-Nisan) aylık 15 mg/kg intramusküler, maksimum beş doza kadar (ayda bir, maksimum 5 ay) uygulanır.

Büyük pretermelerin RSV nedeniyle hastaneye yatırılma oranlarının, zamanında doğan bebeklerden farksız olduğunu gösteren son çalışmalar ve hastane yatışları kısa süreli olan RSV enfeksiyonlarında kazancın özellikle büyük pretermeler için yüksek maliyeti karşılamaması nedeniyle Amerikan Pediatri Akademisi (APA) tarafından palivizumab profilaksisinde kısıtlamaya gidilmiştir. APA maliyet düşüncesinden bağımsız olarak çalışmalarda palivizumabın kısa ve uzun dönem etkinliğinin yeterince kanıtlanmadığını ve geniş gruplarda profilaksi önerildiğinde gerçekten riskli olan küçük bebeklerin gözden kaçırılabilirliğini ileri sürerek ciddi kısıtlamaya gitmiştir (38). Komitenin 2014 tarihli kararları Şubat 2015 itibarıyla 30. basım Redbook'ta yayınlanmıştır. 2012'de belli koşulları sağlayan, 32 0/7 gebelik haftası ile 34 6/7 gebelik haftası arasındaki pretermelere bile profilaksi önerilirken, 2015'te altta kronik akciğer hastalığı ya da konjenital kalp hastalığı olmayan pretermelerde profilaksi 29 0/7 gestasyon haftası ile sınırlandırılmıştır. Kronik akciğer hastalığı olanlarda da profilaksi için 32 0/7 gestasyon haftası sınır alınmıştır. 2012'de profilaksi alması önerilen siyanotik konjenital kalp hastalığı olan infantlarda da profilaksi kararının pediatrik kardiyologlarla birlikte alınmasına karar verilmiştir. Ayrıca profilaksi verilen konjenital kalp hastalarında ikinci yıl profilaksiye devam edilmemesi kararlaştırılmıştır. İkinci yıl profilaksi devamı sadece 32 0/7 gestasyon haftasından önce doğmuş, en az 28 gün oksijen tedavisi almış ve ikinci RSV sezonu başlangıcından 6 ay öncesine kadar steroid, bronkodilatör veya oksijen alan pretermelerle sınırlandırılmıştır. Ayrıca 2012'den

farklı olarak RSV profilaksisi almakta iken RSV nedeniyle hastane yatışı gereken bebeklerde profilaksinin kesilmesi kararlaştırılmıştır (8). Türk Neonatoloji Derneği (TND) de palivizumab profilaksisi önerilerini ilk olarak 2007'de yayınlamış, 2012'de güncellemiştir. Son olarak 2014'te yeni kısıtlamalar getirilmiştir. TND önerileri son APA önerileriyle çok büyük oranda benzerlik göstermektedir. TND'nin 2014 Palivizumab Profilaksisi Önerileri aşağıda sıralanmış ve Tablo 3'de özetlenmiştir (39).

1. Palivizumab profilaksisi yapılması önerilenler:

Preterm bebekler:

Gebelik yaşı 29 0/7 haftadan küçük veya gebelik yaşına bakılmaksızın doğum tartısı 1000g altında olan ve RSV sezonu başlangıcında 12 aydan (kronolojik) küçük tüm preterm bebeklere profilaksi verilir.

2. Kronik akciğer hastalığı olan preterm bebekler:

Gebelik yaşı 32 0/7 haftadan küçük olup, en az 28 gün oksijen tedavisi almış olan preterm bebeklere, RSV sezonu başlangıcında kronolojik yaşları 12 ayın altında ise profilaksi verilir.

RSV sezonu başlangıcından 6 ay öncesine kadar steroid, bronkodilatör veya oksijen alan preterm bebeklere, hayatın ikinci yılında da profilaksi verilir.

3. Hemodinamik bozukluğa yol açan konjenital kalp hastalığı olan bebekler:

Konjestif kalp yetmezliği için tıbbi tedavi alan, kardiyak cerrahi gereken asiyanotik konjenital kalp hastalıkları olan bebekler ile orta veya ağır derecede pulmoner hipertansiyonu olan 1 yaştan küçük bebeklere RSV sezonunda palivizumab profilaksisi verilir.

Palivizumab profilaksisi endikasyonu varken kardiyopulmoner bypass ile opere edilen (açık kalp ameliyatı olan) olgularda postoperatif ek bir doz (15 mg/kg) verilmesi uygundur.

Siyanotik konjenital kalp hastalığı olan bebeklere verilecek profilaksi kararı pediatrik kardiyologlar ile tartışılarak alınır.

Respiratuvar sinsityal virus enfeksiyonu açısından yüksek riskli olmadığı için palivizumab profilaksisi yapılması önerilmeyenler:

- Hemodinamik bozukluğu olmayan kalp hastalarına (sekundum ASD, küçük VSD, pulmoner stenoz, komplike olmayan aort stenozu, hafif aort koarktasyonu ve PDA) profilaksi verilmez.
- Cerrahi olarak düzeltilmiş olgulara, eğer konjestif kalp yetmezliği tedavisine gereksinim duyulmuyorsa profilaksi verilmez.
- Medikal tedaviye gerek olmayan hafif kardiyomyopatiilere profilaksi verilmez.

Tablo 3. TND palivizumab profilaksisi önerileri, 2014 (39)

| Durum | RSV sezonu başlangıcında kronolojik yaş | |
|---------------------------------|---|-------------------|
| | <12 ay | 12-24 ay |
| Preterm <29 hafta | Profilaksi uygula | Hayır |
| Doğum ağırlığı <1000 g | Profilaksi uygula | Hayır |
| KAH** | Profilaksi uygula | Hayır |
| KAH son 6 ayda tedavi*** | Profilaksi uygula | Profilaksi uygula |
| Hemodinamik bozukluğu olan KKH* | Profilaksi uygula | Hayır |

*Hemodinamik sorun yaratan, tedavi gerektiren KKH (Konjenital Kalp Hastalığı), pulmoner hipertansiyon, kardiyomyopati.
**KAH (Kronik Akciğer Hastalığı): <32 hafta, 28 günden daha uzun süredir O2 gereksinimi
***Son 6 ayda steroid, oksijen, bronkodilatör, diüretik tedavisi almakta olan kronik akciğer hastalığı olan bebekler ikinci sezonda da profilaksi almalıdır.
RSV enfeksiyonu geçiren adayın sezon içinde devam dozları yapılmaz.
Profilaksi adayları olarak belirlenmiş bebek sezon içinde yaş kriterini geçse de 5 doz tamamlanır.
Salgında yenidoğan yoğun bakımda yatan risk grubundaki yenidoğanlara profilaksi yapılması opsiyoneldir.
TND: Türk Neonatoloji Derneği; RSV: Respiratuvar sinsityal virus

- Konjenital kalp hastalığı olup ilk bir yaşta profilaksi alan bebeklere 2. yaşına girdikten sonra profilaksi verilmez.
- RSV profilaksisi almakta iken RSV nedeniyle hastane yatışı gereken bebeklerde, aynı sezonda birden fazla RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış olasılığı çok düşük (<0,5) olduğu için, profilaksi kesilir.
Konjenital solunum yolu anomalisi veya nöromusküler hastalığı olan bebeklerin yanı sıra ağır kombine immun yetmezlik, ileri evre AIDS tanısı olan bebeklerin de immunoprofilaksiden yarar görebileceği ifade edilmiştir. Kistik fibrozisli bebekler içinse öneriler tartışmalıdır. APA ek hastalıkları olmayan Down sendromlu olgulara profilaksi önermese de bu hastalar da giderek artan oranda profilaksi almakta ve bundan yararlanmaktadırlar (8, 40).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - G.T.D., E.K.; Design - G.T.D., E.K.; Supervision - G.T.D., E.K.; Analysis and/or Interpretation - G.T.D., E.K.; Literature Review - G.T.D., E.K.; Writing - G.T.D., E.K.; Critical Review - G.T.D., E.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - G.T.D., E.K.; Tasarım - G.T.D., E.K.; Denetim - G.T.D., E.K.; Analiz ve/veya Yorum - G.T.D., E.K.; Literatür Taraması - G.T.D., E.K.; Yazıyı Yazan - G.T.D., E.K.; Eleştirel İnceleme - G.T.D., E.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almalarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. 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. [\[CrossRef\]](#)
2. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009; 360: 588-98. [\[CrossRef\]](#)
3. Wright M, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: past, present and future. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 324-47. [\[CrossRef\]](#)
4. Hacımustafaoğlu M, Celebi S, Bozdemir SE, et al. RSV frequency in children below 2 years hospitalized for lower respiratory tract infections. *Turk J Pediatr* 2013; 55: 130-9.
5. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1545-55. [\[CrossRef\]](#)
6. Meissner HC. Respiratory syncytial virus. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 4th edition. Edinburg: Elsevier Saunders; 2012, p.1130-4.
7. Meissner HC, Hall CB. Respiratory syncytial virus. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ (eds). *Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 7th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014, p. 2407-34.
8. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (eds). *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th edition. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2015, p. 667-76.
9. Kanra G, Tezcan S, Yılmaz G; Turkish National Respiratory Syncytial Virus (RSV) Team. Respiratory syncytial virus Epidemiology in Turkey. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 303-8.
10. Yurdakök M. Türkiye'de respiratuvar sinsityal virus enfeksiyonlarının mevsimsel özellikleri: iki yıllık epidemiyolojik çalışma. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2012; 55: 1-8.
11. Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, Wright PF, Graham BS. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Mod Pathol* 2007; 20: 108-19. [\[CrossRef\]](#)
12. Hoffman SJ, Laham FR, Polack FP. Mechanisms of illness during respiratory syncytial virus infection: the lungs, the virus and the immune response. *Microbes Infect* 2004; 6: 767-72. [\[CrossRef\]](#)
13. Englund JA, Sullivan CJ, Jordan MC, Dehner LP, Vercellotti GM, Balfour HH Jr. Respiratory syncytial virus infection in immunocompromised adults. *Ann Intern Med* 1988; 109: 203-8. [\[CrossRef\]](#)
14. Padman R, Bye MR, Schidlow DV, Zaeri N. Severe RSV bronchiolitis in an immunocompromised child. *Clin Pediatr (Phila)* 1985; 24: 719-21. [\[CrossRef\]](#)
15. Welliver TP, Garofalo RP, Hosakote Y, et al. Severe human lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus and influenza virus is characterized by the absence of pulmonary cytotoxic lymphocyte responses. *J Infect Dis* 2007; 195: 1126-36. [\[CrossRef\]](#)
16. Chin J, Magoffin RL, Shearer LA, Schieble JH, Lennette EH. Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. *Am J Epidemiol* 1969; 89: 449-63.
17. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 1969; 89: 422-34.
18. Parrott RH, Kim HW, Arrobbio JO, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, DC, part II: infection and disease with respect to age, immunologic status, race, and sex. *Am J Epidemiol* 1973; 98: 289-300.
19. Hall CB, Kopelman AE, Douglas RG Jr, Geiman JM, Meagher MP. Neonatal respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1979; 300: 393-6. [\[CrossRef\]](#)
20. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001; 344: 1917-28. [\[CrossRef\]](#)
21. Gleeson M, Clancy RL, Cox AJ, Gulliver SA, Hall ST, Cooper DM. Mucosal immune responses to infections in infants with acute life threatening events classified as 'near-miss' sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004; 42: 105-18. [\[CrossRef\]](#)
22. Barr FE, Graham BS. Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis. <http://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-clinical-features-and-diagnosis> adresinden 15 Eylül 2015 tarihinde erişilmiştir.
23. Ralston S, Hill V, Waters A. Occult serious bacterial infection in infants younger than 60 to 90 days with bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165: 951-6. [\[CrossRef\]](#)
24. Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 820-6. [\[CrossRef\]](#)
25. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-5. [\[CrossRef\]](#)
26. Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Remes S. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 155-60. [\[CrossRef\]](#)
27. Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 792-6. [\[CrossRef\]](#)
28. 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. [\[CrossRef\]](#)

29. Hacimustafaoğlu M. RSV enfeksiyonları. ANKEM Derg 2014; 28(Ek 2): 33-44.
30. Henrickson KJ. Advances in the laboratory diagnosis of viral respiratory disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 6-10. **[CrossRef]**
31. Krause JC, Panning M, Hengel H, Henneke P. The role of multiplex PCR in respiratory tract infections in children. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 639-45.
32. Piedra PA, Stark AR. Bronchiolitis in infants and children: Treatment; outcome; and prevention. <http://www.uptodate.com/contents/bronchiolitis-in-infants-and-children-treatment-outcome-and-prevention> adresinden 6 Ekim 2015 tarihinde erişilmiştir.
33. Renaud C, Xie H, Seo S, et al. Mortality rates of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in hematopoietic cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 1220-6. **[CrossRef]**
34. Schuh S, Coates AL, Binnie R, et al. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2002; 140: 27-32. **[CrossRef]**
35. Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *N Engl J Med* 2007; 357: 331-9. **[CrossRef]**
36. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EEL. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD004878. **[CrossRef]**
37. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD006602. **[CrossRef]**
38. Yalaz M, Kültürsay N. Respiratuvar sinsisyal virus enfeksiyonu ve riskli bebeklerde palivizumab profilaksisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2014; 57: 200-213.
39. Türk Neonatoloji Derneği Palivizumab ile RSV Profilaksisi Çalışma Grubu. Türk Neonatoloji Derneği palivizumab profilaksisi önerileri. <http://www.neonatology.org.tr/images/stories/files/palivizumab.pdf> adresinden 1 Ekim 2015 tarihinde erişilmiştir.
40. Paes B, Mitchell I, Yi H, Li A, Lanctôt KL; CARESS Investigators. Hospitalization for respiratory syncytial virus illness in Down syndrome following prophylaxis with palivizumab. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: e29-33. **[CrossRef]**