



Yenidoğan ve süt çocuklarında respiratuvar sinsitiyal virüs enfeksiyonları

Respiratory syncytial virus infections in neonates and infants

Yıldız Perk, Mine Özdil

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Perk Y, Özdil M. Respiratory syncytial virus infections in neonates and infants. Turk Pediatri Ars 2018; 53: 63-70.

Öz

Respiratuvar sinsitiyal virüs yenidoğan, süt çocukluğu ve çocukluk dönemleri solunum yolu enfeksiyonlarının en sık nedenlerinden biri olup, yaşamın ilk yıllarında yüksek oranda hastane yatışı, hastalık ve ölüm ile ilişkilidir. İki yaş altı akut bronşiyolit ve viral pnömonilerin en sık etkeni olup, tüm dünyada yenidoğan dönemi sonrası bebek ölümünde sıtmadan sonra ikinci en sık nedenidir. Ayrıca virüs tekrarlayan hışıltı ve çocukluk çağı astımı ile de ilişkilendirilmiştir. Altı aydan küçük yaş, erken doğum, süregelen akciğer hastalığı, doğuştan kalp hastalığı, kas ve sinir sistemi hastalıkları, immün yetmezlikler gibi risk etmeni taşıyan hastalarda respiratuvar sinsitiyal virüs enfeksiyonları ciddi seyredebilmektedir. Özgül bir tedavisi yoktur, çoğunlukla sıvı ve oksijen ile destek tedavisi verilmekte, bazı hastalarda ise mekanik ventilasyon gerekmektedir. Respiratuvar sinsitiyal virüs enfeksiyonunu önleyici aşı ya da klinik etkili bir tedavisi olmadığından, yüksek riskli bebeklere uygulanan palivizumab profilaksisi günümüzde hastalığı azaltmada tek etkili yöntemdir.

Anahtar sözcükler: Bronşiyolit, palivizumab, respiratuvar sinsitiyal virüs, süt çocuğu, yenidoğan

Abstract

Respiratory syncytial virus is one of the major causes of respiratory tract infections during infancy with high rates of hospitalization and mortality during the first years of life. It is the most common cause of acute bronchiolitis and viral pneumonia in children below two years of age and second the most common cause of postneonatal infant mortality all around the world following malaria. In addition, the virus has been causally linked to recurrent wheezing and associated with pediatric asthma. The respiratory syncytial virus infections tend to be severe in high risk patients such as patients below six months of age, with prematurity, congenital heart diseases, neuromuscular diseases and immune deficiencies. No specific treatment is available for respiratory syncytial virus infections to date. Severe cases require supportive therapy, mainly oxygen supplementation and hydration, and less frequently, ventilatory support. Because there is no vaccine to prevent respiratory syncytial virus infections or clinically effective treatment to administer to children with respiratory syncytial virus infection, immunoprophylaxis with palivizumab is currently the only method for reducing morbidity associated with severe respiratory syncytial virus in high-risk infants.

Keywords: Bronchiolitis, infant, newborn, palivizumab, respiratory syncytial virus

Giriş

Respiratuvar sinsitiyal virüs (RSV) tüm dünyada süt çocukluğu ve küçük çocukluk dönemlerinde en sık rastlanan solunumsal etkenidir. Respiratuvar sinsitiyal virüs akut bronşiyolit ve viral pnömonilerin en sık etkeni olup, tüm dünyada yenidoğan dönemi sonrası bebek ölümlerinin sıtmadan sonra ikinci en sık nedenidir (1). Klinik bulgular hafif üst solunum yolu enfeksiyonu ya da orta kulak iltihabından, yaşamı tehdit eden alt solu-

num yolu enfeksiyonlarına kadar geniş bir aralıkta olabilmektedir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarından en sık bronşiyolite yol açmakta, ardından pnömoni ve krup da görülebilmektedir (2). On sekiz aylık süt çocuklarının büyük çoğunluğunda (%87), üç yaşına gelmiş çocukların hepsinde özgül anti-RSV antikorları oluşmuştur (3). Ilıman iklimlerde geç sonbahar, kış ve erken ilkbahar dönemlerinde (Ocak-Şubat aylarında zirve yapmak üzere Kasım-Nisan aylarında), tropikal iklimlerde ise yıl boyu salgınlara neden olmaktadır.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Mine Özdil E-posta / E-mail: mineozdil81@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 09.10.2017 **Kabul Tarihi / Accepted:** 23.10.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.6939

Her yıl yaklaşık 3 400 000 hastane yatışı ve en az 66 000 ölüme yol açmakta, bu ölümlerin %99'u gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşmektedir (4). Şu anda RSV enfeksiyonlarında etkili ve güvenilir bir ilaç ya da aşı kullanımında olmayıp, virüs ile enfeksiyon tüm dünyada klinik bir sorun olmaya devam etmektedir. Yüksek risk gruplarına epidemik mevsim döneminde uygulanan palivizumab, RSV nötralizan monoklonal antikor, profilaksisi tek önleyici yöntemdir.

Virüs ve patogenezi

İlk kez 1956 yılında bir şempanzeden izole edilen RSV; önce Şempanze Koriza Ajansı olarak adlandırılmış, ardından alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren süt çocuklarından izole edilmiş ve insan patojeni olarak nitelendirilmiştir (5).

Respiratuvar sinsitiyal virüs Mononegalevirüslerden, Pneumoviridae (önceden Paramyxoviridae olarak sınıflandırılmaktaydı) ailesinde yer alan, zarflı, tek sarmallı, segmentsiz, negatif iplikli bir RNA virüsüdür (6). On genden oluşan ve 15,2 kb uzunluğundaki viral genom 11 protein kodlar: F ve G zarf yüzey glikoproteinleri, M1, M2-1 ve M2-2 matriks proteinleri, NS1 ve NS2 viriyon proteinleri, SH protein ve N, D, L nükleotid kapsül proteinleri. G (bağlanma) proteini konak hücreye bağlanmada önemli olup, F (füzyon) proteini ise viral zarfın hücre plazma membranı ile füzyonundan sorumludur, F proteini aynı zamanda komşu enfekte hücrelerin yüzeyinde salgılanarak birleşmelerini ve virüse ismini veren karakteristik sinsisium oluşturmalarını sağlar (7). Füzyon ve G proteinleri anti-RSV monoklonal antikor yanıtının ana hedefleridir.

Yüzey glikoproteinlerindeki değişikliklere göre iki ana antijenik alt grup vardır: A ve B. Coğrafik değişiklikler olmakla birlikte, RSV epidemik mevsiminde her iki alt grup genelde birlikte bulunur. A alt grup enfeksiyonları daha sık olup yayılma oranları yüksektir (8).

Burun ve ağız salgularından doğrudan ya da dolaylı temas (kirli eller/yüzey) ile enfeksiyon yayılır. Virüsün tezgah üzerinde altı saat, kağıt üzerinde 45 dak., el gibi kirli deri üzerinde 25 dak. canlı kalabildiği bilinmektedir (9). Enfeksiyon respiratuvar mukoza ile sınırlıdır, diğer organlara bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar dışında genellikle yayılım olmaz ve kanda belirmez. Tekrar enfeksiyon sık olup, her yaşta ve genellikle daha az şiddette seyreder, önceki enfeksiyon kalıcı bağışıklık sağlamaz. Virüs üst hava yollarının siliyalı hücrelerini, küçük bronşiyollerin epiteli ve tip 1 pnömositleri en-

tekte eder. Nazofarenks epitelinde dört-altı günlük viral çoğalma sonrası burun akıntısı ve tıkanıklığı, ateş ve öksürük gelişir (10). Viral yayılım çoğunlukla üç-sekiz gün sürer, fakat immün yetmezlikli hastalarda haftalarca sürebilir. Yüzde 25-40 hastada alt solunum yolu enfeksiyonuna (ASYE) yol açar.

Hava yolunda enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, solunum yolu epitelinde nekroz, nekrotik hücrelerin dökülmesi, aşırı mukus üretimi, siliya işlevlerinde azalma ve hava yolu ödemi sonucunda bronşiyal daralma, aşırı havalanma ve gaz alışverişinde bozulma gerçekleşir (11). Enfeksiyonun temizlenmesinde hem hümmoral hem hücresele immünite görev almaktadır. İnterlökin-8 (IL-8) aracılı güçlü bir nötrofil yanıtı RSV enfeksiyonuna karşı vücuttaki ilk yanıt olup, hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Antijen sunucu hücre olarak dendritik hücreler akciğere gelir, sistemik T hücre lenfopenisi ardından viral temizleme akciğer CD8 T hücre yanıtı ile gerçekleşir. Hava yolu epitelindeki B hücre uyarıcı etmenler koruyucu antikor üretiminde önemlidir, interferon gamma (IFN- γ) koruyucu role sahiptir (12).

Kordon RSV IgG antikor düzeyi ilk altı aydaki hastalık ciddiyeti ile ilişkilidir. Gebelik süresince, özellikle gebeliğin ikinci yarısında, fetusa geçen IgG tipi antikorlar doğum sonrası dönemde zamanla azalır ve iki-üç aylarda en düşük düzeyeye ulaşır.

Epidemiyoloji

Respiratuvar sinsitiyal virüs enfeksiyonu en sık 24 ayın altındaki çocuklarda görülmektedir. Yaygınlığı 5,2/1 000, bir ay altında ise 26/1 000'dir. İlk altı ay kritik dönem olup en ciddi hastalık bu aylarda görülmektedir. Hastaneye yatış erken doğan bebeklerde üç kat fazla olmaktadır (13). Respiratuvar sinsitiyal virüs nedeniyle yapılan yatışların %20'den fazlası ilk iki ayda, %50'den fazlası ilk üç ayda, %70'den fazlası ise ilk altı ayda gerçekleşmektedir (14).

Türkiye'de Hacımustafaoğlu ve ark. (15) çalışmasında alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren, 24 ay altındaki, hastaneye yatırılmış 671 hastada RSV sıklığı %37,9 olarak saptanmış, bu hastaların %38,3'ünü sıfır-üç ay arası bebekler oluşturmuştur. Ayrıca akut bronşiyolitlerin %41'inde, pnömonilerin %34'ünde RSV pozitif saptanmıştır. Türk Neonatoloji Derneği (TND) tarafından yürütülen çok merkezli bir çalışmada, ASYE geçiren, profilaksi almayan, 24 ay altı 3 464 olguda RSV %16,9 oranında bulunmuş, sıfır-üç ay bebeklerde ve Ocak-Mart ayları arasında zirve yaptığı görülmüştür (16). Yine

TND TÜRK NİCİCÜ-RSV Çalışma Grubu tarafından 2016 yılında 44 yenidoğan yoğun bakım biriminde yapılan çalışmada, akut ASYE nedeniyle yatırılan yenidoğanlarda RSV sıklığı %19,6 saptanmış, %68,4'ünü zamanında doğmuş yenidoğan bebekler oluşturmuş ve RSV ile ilişkili ölüm oranı %1,2 olarak bulunmuştur (17).

Çin'de RSV'nin alt solunum yolu enfeksiyonlarının %18,7'sini oluşturduğu saptanmış, en fazla süt çocuklarında (%26,5), en az oranda ise 16 yaş ve altındaki çocuklarda (%2,8) görülmüştür (18). İngiltere'de ise çocuk ve ergenlerde RSV'ye bağlı solunum yolları hastalıklarının 450 158 birinci basamak tedavi başvurusuna, 29 160 hastane yatışına ve enfeksiyon mevsimi başına, en yüksek ilk altı ayda olmak üzere, 83 ölüme yol açtığı görülmüştür (19). Aynı çalışmada beş yaş altında solunum yolu hastalıkları nedeniyle doktor başvurusu, yatış ve ölümlerde RSV'nin influenzadan daha yüksek paya sahip olduğu saptanmıştır.

Respiratuvar sinsitiyal virüs enfeksiyonlarının beş yaş altında yılda 48 000-74 500 ölüme yol açtığı, RSV ile ilişkili ölümlerin %99'unun gelişmekte olan ülkelerde gerçekleştiği bilinmektedir (20). Ölüm yenidoğan döneminde %2-3, bir yaş ile bir ay arasında %6-7, bir-dört yaşları arasında ise %1,6 oranındadır. Gelişmekte olan ülkelerde ölüm yaşı daha küçük saptanmakta, gelişmiş ülkelerde ölüm oranı çok daha düşük olup, ciddi enfeksiyonlar yüksek riskli hastalarda görülmekte ve yoğun bakım yatışları olanaklar nedeni ile daha fazla ve uzun süreli olmaktadır (21).

Klinik bulgular

Erken çocukluk dönemindeki enfeksiyonların çoğunluğu üst solunum yolları ile sınırlıdır; nezle bulguları, öksürük ve kaba ses gibi bulgulara neden olur. Fizik bakıda rinit ve farenjit görülür, sıklıkla konjonktiva ve timpan zar damarlarında belirginleşme eşlik eder. Üst solunum yolu enfeksiyonu ile birlikte ateş, halsizlik ve beslenme bozukluğu görülür. Hastaların üçte birinde enfeksiyon alt solunum yollarına ilerler ve taşipne, hışıltı, burun kanadı solunumu, juguler/interkostal çekilmeler gibi solunum sıkıntısı bulguları gelişir. Akciğerler dinlendiğinde ekspiryum uzunluğu, raller, inspiratuvar ronkus, solunum seslerinde azalma ve akciğer periferinde aşırı havalanma saptanabilir (22). Çoğu olgu bir-iki hafta içinde iyileşir. Süt çocuklarının yaklaşık %20'si enfeksiyonun ilk bulgusu olarak apne ile başvurabilir (23). Altı hafta ile altı ay arası en kritik dönemdir.

Respiratuvar sinsitiyal virus hastalığına bağlı pulmoner işlev bozuklukları 10 yıl ve daha fazla sürebilir. Respira-

tuvar sinsitiyal virus nedeniyle yatış öyküsü olan bebek ve çocuklarda, okul çağında kronik hışıltı, astım ve solunum işlevlerinde azalma saptanmıştır (24).

Risk etmenleri

Yüksek riskli topluluklarda RSV enfeksiyonları ciddi seyretmektedir. Bunlar; kronik akciğer hastalığı, kistik fibroz, doğuştan kalp hastalığı, sinir ve kas sistemi hastalıkları, birincil ve ikincil immün yetmezlikler, erken doğanlar, bronkopulmoner displazi, RSV mevsimi başlangıcında altı aydan küçük yaş olarak tanımlanmaktadır. Bu hasta grupları monoklonal antikorlar ile immunoprofilaksi tedavi adaylarıdır. Fakat yatırılan hastaların önemli bir kısmının da immunoprofilaksi ölçütleri taşımadığı, bu hastaların çoğunun önceden sağlıklı ve bilinen en yüksek risk etmeni olan küçük yaş dışında risk etmeni taşımayan çocuklar olduğu görülmektedir (25, 26). Bu nedenle konağın genetik yatkınlığı, diğer patojenlerle eş zamanlı enfeksiyon, viral fenotip ve viral yükün hastalığın şiddetini etkilediği düşünülmektedir (26, 27).

Annenin sigara içiciliği enfeksiyon için bağımsız risk etmenidir. Düşük kordon D vitamini düzeyinin ilk yılda RSV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu için altı kat artmış risk ile ilişkili olduğu saptanmıştır (28). Anne sütünün gelişmekte olan ülkelere solunum virüslerine karşı önemli tek koruyucu olduğuna inanılmaktadır. Anne sütü ile tam beslenme süt çocuklarında RSV ile ilişkili yatışları, solunum yetmezliği riskini ve oksijen tedavi gereksinimini azaltmaktadır. Bu azalmanın anne sütü içindeki yüksek IFN-gamma, kemotaktik sitokinler, laktoferrin, T hücreler ve anne sütü mikrobiyomu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (29).

Laboratuvar bulguları ve tanı

Laboratuvar incelemeler RSV enfeksiyonu tanısını koymada özgül olmayan sonuçlar gösterir. Tam kan sayımı özgül değildir, C-reaktif proteinde (CRP) hafif artış saptanabilir. Akciğer grafisinde ise havalanma artışı, diyaframda düzleşme, infiltrasyonlar, yama tipi atelektazi ve peribronşiyal gölgelerde artış görülebilmektedir. İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmeliyet Enstitüsü [National Institute for Health and Care Excellence (NICE)] rehberinde RSV tanısının tam bir öykü ve fizik bakı ile konulması, laboratuvar ya da radyografik çalışmaların yoğun bakım izlemi gerektirecek ciddi bronşiyolit olgularında ya da atipik bronşiyolit bulguları varlığında yapılması önerilmektedir (30). Özellikle ayırıcı tanıda bulunan diğer sorunların ayırt edilmesinde radyolojik görüntüleme önem kazanmaktadır.

Çoğu bebekte viral bronşiyolit hafif, kendini sınırlayan bir hastalık olarak seyreder ve RSV ya da diğer virüsler için tetkike genellikle gereksinim duyulmaz. Virüsün hızlı tanısı özellikle yatan hastalarda klinik tanının kesinleştirilmesi, ampirik antibiyotiklerin kesilmesi ve özellikle nozokomiyal bulaşın engellenmesi, izolasyon ve enfeksiyon kontrolünün sağlanması için yapılmalıdır (31).

Solunum yolu salgılarının örnekleme nazal yıkama, nazofarenjiyal sürüntü ve aspirat, boğaz sürüntü örneklerinin incelenmesi ile yapılmaktadır. Nazal yıkama ve nazofarenjiyal aspirat örnekleri, virüsü saptamada diğer yöntemlere göre daha duyarlıdır. Ciddi alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle entübe olan hastalarda bronkoalveolar lavaj, trakeal aspirat örnekleme gerekebilmektedir. En iyi sonuçlar için, örnekler belirtilerin başlangıcından sonraki üç-beş gün içinde alınmalı, laboratuvar ortamına ıslak buz ile taşınmalı ve 48 saat içinde çalışılacaksa 2-8°C arasında buzdolabında saklanmalıdır. Eğer test gecikecekse, -80°C'de saklanmalıdır (32).

Viral hücre kültürü eskiden RSV tanısında altın standart olarak tanımlanırken, üç-yedi gün arasında sonuç vermesi nedeniyle günümüzde çok kullanılmamaktadır. Hızlı hücre kültürü (shell-vial) ise klasik hücre kültürüne göre 48 saat gibi daha kısa sürede tanı sağlamaktadır. Serokonversiyon için iki hafta gerekli olduğundan, RSV enfeksiyonu geçiren birçok bebekte virüse özgül antikorlar saptanamayabileceğinden ve anneden geçen antikorların da varlığı nedeniyle serolojik inceleme tanıda fayda sağlamaz. Direkt flörosan antikor testi ise iki-üç saat kadar hızlı, %95 civarında duyarlılık ve özgüllüğü olan, fakat deneyim gerektiren bir yöntemdir. Hızlı antijen testleri 30 dak gibi kısa sürede sonuçlanması nedeniyle çok sık kullanılan, duyarlılığı çocuklarda %80 civarında, özgüllüğü %97 olan testlerdir. Yanlış negatif sonuçlar elde edilen hastalarda daha duyarlı yöntemlerle tekrar test edilmesi gerekebilmektedir (33). Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ise saatler içinde sonuç verebilmekte, kültür ve hızlı antijen testlerine göre duyarlılığı oldukça yüksek olması nedeniyle en çok tercih edilen yöntem olmakla birlikte; yüksek maliyet, deneyim ve ekipman gerekliliği kullanımını kısıtlamaktadır (34).

Tedavi

Klinik durumun yakın izlemi, intravenöz sıvı ve oksijen ile destek tedavisi RSV hastalığının tedavisinde en önemli kısımdır. Belirtilerin tedavisindeki acelecilik

çoğu hastada gereksiz antibiyotik, steroid ya da inhale bronkodilatör tedavisi verilmesine neden olmaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi'nin (APA) 2014 yılında yayınladığı rehber ve NICE rehberine göre; beslenme ve oksijen desteği dışındaki tedaviler bronşiyolit tedavisinde etkisizdir (30, 35).

Bronkodilatörlerin (Beta 2-agonistler ve antikolinergikler) bronşiyolitli çocuklarda rutin kullanımı önerilmemektedir. Güçlü atopi özgeçmişli ya da aile öyküsü, hışıltı en belirgin belirti ve ayrıncı yanında virüsün tetiklediği hışıltı ya da astım varsa, bronkodilatörler denebilir, belirgin yanıt alınmadığı takdirde kesilmelidir. Nebülize adrenalin, sistemik ya da inhale kortikosteroidler, lökotrien reseptör antagonistleri ve Heliox'un rutin kullanımı önerilmemektedir (30, 35). Respiratuvar sinsitiyal virüs bronşiyoliti sonrası kalıcı hışıltıda lökotrien reseptör antagonistleri (montelukast) kullanımının başarılı olduğu saptanmıştır (36). Mukolitik etkili nebülize hipertonic salin tedavisinin, yatışı 72 saati geçen süt çocuklarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (37). Hipertonic salin tedavisi APA tarafından da rutin tedaviden ziyade yatışı uzayan hastalarda denenebilecek bir tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (35). Antibiyotikler ikincil bakteriyel enfeksiyon bulguları olan hastalarda kullanılmalıdır (35). Belirgin solunum sıkıntısı, oda havasında oksijen doygunluğu %92'nin altında, ciddi beslenme bozukluğu, klinik dehidratasyonu ve apnesi olan hastaların yatırılarak tedavi edilmesi önerilmektedir (30).

Ribavirin, birçok DNA ve RNA virüsüne karşı in vitro etkili, viral çoğalmayı azaltan, sentetik bir nükleozid analogudur. Ciddi RSV enfeksiyonlarına karşı 1993 yılında tek lisanslı ilaç olarak kabul görse de; uzun süreli aerosol uygulama ve hastaneye yatış gerekliliği, zehirlenme potansiyeli (kemik iliği baskılanması, karsinogenisite), gebelikte teratojenik etki ve yüksek maliyet gibi nedenlerle APA tarafından rutin kullanımı önerilmemektedir (30). İmmün yetmezlikli hastalarda kullanılabilir. Diğer iki RSV inhibitörü olan GS-5806 (Presatovir) ve AL-008176'nın erişkinler üzerinde klinik çalışmaları devam etmektedir (38).

Respiratuvar sinsitiyal virüs-İmmunoglobulin (RSV-IVIG) yüksek RSV nötralizan antikorlu vericilerden elde edilen, hiperimmün poliklonal bir immunoglobulindir. Bu nötralizan antikorlar F ve G RSV yüzey glikoproteinlerinin konak hücreleriyle bütünleşmesini engellemektedir (39). Standart IVIG tedavisine kıyasla RSV'yi nötralize etmede beş kat daha etkilidir. İlk kez 1996'da

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] onayı alan RSV-IVIG'in yüksek riskli süt çocuklarında hastane yatışını azalttığı görülmüştür (40). Fakat, hastanede yatış ve uzun süreli infüzyon gerekliliği, yüksek hacimli dozlar nedeniyle sıvı yüklenmesi, ani siyanotik yan etkiler, kan yoluyla bulaşan patojen riski ve canlı-zayıflatılmış aşılardan uygulamadan en az dokuz ay sonra yapılması gerekliliği gibi nedenlerden dolayı kullanımından vazgeçilmiştir (38).

Önleme ve immunoprofilaksi

El hijyenine uyulması ve el yıkama, anne sütünün desteklenmesi, riskli grupların belirlenmesi, hastane olgularının saptanarak uygun temas izolasyonu yapılması standart korunma yöntemleridir.

Bin dokuz yüz doksantı yıllarda RSV'nin yapısının daha iyi anlaşılması ve RSV-IVIG tedavisinin olumsuz etkileri RSV antijenlerine karşı rekombinan monoklonal antikoların geliştirilmesi çalışmalarına hız kazandırmıştır. Palivizumab, RSV F proteininin A antijenik bölümündeki bir epitopa yönelik olarak rekombinan DNA teknolojisiyle üretilmiş hümanize bir IgG1 monoklonal antikordur. Virüsün, solunum epitel hücrelerine yapışmasını önleyerek RSV replikasyonunu azaltmaktadır (39). Yüksek riskli hastalarda RSV'ye bağlı ciddi alt solunum yolu enfeksiyonlarını engellemede onaylanmış tek immunoprofilaksi tedavisidir. Aylık 15 mg/kg dozda, kas içi, ayda bir olmak üzere beş dozda uygulanmaktadır. Erken doğan ve bronkopulmoner displazili bebeklerde bu dozun serum yoğunluğunu 40 µg/ml (fare deneylerinde pulmoner RSV'de %99 azalma sağlayan doz) üzerinde tuttuğu bilinmektedir (41).

Palivizumab erken doğan bebekler, kronik akciğer ya da doğuştan kalp hastalığı olan çocuklarda ciddi, RSV-ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonu sıklığını azaltmaktadır (42). Yine Hollanda'da yapılan MAKI çalışmasında orta preterm bebeklerde Palivizumab kullanımının aile tarafından bildirilmiş yineleyen hışıltıda %47 azalma sağladığı görülmüştür (24). Palvizumab ile plasebonun karşılaştırıldığı 2 831 hastayı kapsayan, üç randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde RSV yatışlarında istatistiksel azalma, ölüm oranında ise istatistiksel anlamlı olmayan azalma sağladığı saptanmıştır (43).

Amerikan Pediatri Akademisi'nin en son 2014 yılında güncellediği RSV enfeksiyonlarında palivizumab profilaksisi rehberine göre; altta kronik akciğer hastalığı ya da doğuştan kalp hastalığı olmayan erken doğan bebeklerde profilaksi 29 0/7 gebelik haftası ile sınırlandırılmış, kronik

akciğer hastalığı olanlarda profilaksi için ise 32 0/7 gebelik haftası sınır alınmıştır. Kronik akciğer hastalığı olup, en az 28 gün oksijen tedavisi almış, ikinci RSV mevsimi başlangıcından altı ay öncesine kadar steroid, bronkodilatör ya da oksijen alan erken doğan bebeklere ikinci yıl da profilaksi verilmesi kararlaştırılmıştır. On iki aydan küçük, hemodinamik anlamlı doğuştan kalp hastalığı olan hastaların da palivizumab profilaksisi alması gerektiği, ancak bu hastaların ikinci yılda profilaksiye devam edilmemesi kararlaştırılmıştır. Özellikle konjestif kalp yetersizliği tedavisi alan ve kalp cerrahisi gerektirecek asiyanotik kalp hastalığı ve pulmoner hipertansiyonu olan hastaların profilaksiden belirgin yarar görecekları belirtilmiştir. Önceki 2012 kılavuzundan farklı olarak, RSV profilaksisi almakta iken RSV nedeniyle hastane yatışı gereken bebeklerde profilaksinin kesilmesi gerektiği belirtilmiştir (44).

Türk Neonatoloji Derneği de palivizumab profilaksisi önerilerini 2014 yılında yayınladığı rehberi ile güncellemiştir. Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerilerine benzemekte olup, Tablo 1'de gösterilmektedir (45).

Türk Neonatoloji Derneği tarafından RSV enfeksiyonu açısından yüksek riskli olmadığı için palivizumab profilaksisi yapılması önerilmeyenler aşağıda yer almaktadır:

- 1) Hemodinamik anlamlı olmayan kalp hastaları (Sekundum ASD, küçük VSD, pulmoner darlık, komplike olmayan aort darlığı, hafif aort koarktasyonu ve patent duktus arteriyozus).

Tablo 1. Türk Neonatoloji Derneği palivizumab profilaksisi önerileri (45)

Durum	RSV sezonu başlangıcında kronolojik yaş	
	<12 ay	12-24 ay
Premature <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 bozukluk olan KKH*	Profilaksi uygula	Hayır

*Hemodinamik sorun yaratan-tedavi gerektiren KKH (Konjenital Kalp hastalığı), pulmoner hipertansiyon, kardiomyopati

**KAH=(Konjenital Kalp hastalığı)<32hafta>28 gün>%21 O2 gereksinimi

***Steroid, oksijen, bronkodilatör, diüretif tedavisi son 6 ayda almakta ise KAH olan bebek ikinci sezon profilaksi almamalıdır.

****RSV enfeksiyonu geçiren adayın sezon içinde devam dozları yapılıyor.

*****Profilaksi adayı olarak belirlenmiş bebek sezon içinde yaş kriterini geçse de 5 doz tamamlanır.

*****Salgında yenidoğan yoğun bakımda yatan risk grubundaki yenidoğanlara profilaksi yapılması opsiyoneldir.

- 2) Cerrahi olarak düzeltilmiş olgular eğer konjestif kalp yetersizliği tedavisine gereksinim duymuyorsa.
- 3) Tıbbi tedaviye gerek olmayan hafif kardiyomyopati.
- 4) Konjenital kalp hastalığı olup ilk bir yaşta profilaksi alan bebekler, ikinci yaşına girdikten sonra.
- 5) Respiratuvar sinsitiyal virüs profilaksisi almakta iken RSV nedeniyle hastane yatışı gereken bebeklerde: Aynı mevsimde birden fazla RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış olasılığı çok düşük (<%0,5) olduğu için profilaksi kesilir (45).

Motavizumab (Medi-524), diğer bir monoklonal antikor olarak üretilmiş olup, palivizumab gibi, RSV F proteinin A bölgesi için özgüdür. İn vitro ve hayvan modellerinde nötralizan etkisi araştırılmış, motavizumabın F proteinine palivizumaba kıyasla 70 kat fazla yatkınlığı olduğu, 20 kat fazla viral nötralizasyon sağladığı görülmüştür. Motavizumabın 2008 yılında FDA lisans başvurusu yapılmış, 2010 yılında güvenlik, etkinlik ve katlanırlık açısından palivizumab ile aynı olması nedeniyle geri çevrilmiştir (46, 47).

Aşılama

Çocuklarda ciddi alt solunum yolu enfeksiyonlarına ve yüksek ölüm oranına neden olan RSV enfeksiyonuna karşı etkili bir aşı günümüzde henüz uygulanamamaktadır. Respiratuvar sinsitiyal virüs enfeksiyonlarından, özellikle süt çocuklarını koruyacak bir aşının geliştirilmesi önemli bir halk sağlığı önceliğidir. Aşılama, RSV'ye karşı koruyucu bağışıklık sağlamada en etkili ve ekonomik yoldur. Bin dokuz yüz altmışlarda formalin-inaktif ilk RSV aşı denemesi koruyucu bağışıklığı sağlayamamış, tam tersine doğal RSV enfeksiyonunu şiddetlendirmiş, aşırı Th2 yanıtı ve belirtilere yol açmıştır (48). Ardından aşılama çalışmaları sekteye uğramış, son yıllarda tekrar hız kazanmıştır.

Canlı-zayıflatılmış, tam-inaktif, partikül içerikli, subünit, nükleik asit, gen bazı vektörler, immunoprofilaksi ile kombine olmak üzere şu an 50'den fazla, farklı evrelerde, aşı geliştirme programları üzerinde çalışılmaktadır. Aşının hedef topluluğu altı ay altı, altı ay-iki yaş arası süt çocukları, gebeler ve yaşlılardır (49). Respiratuvar sinsitiyal virüs bronşiyoliti nedeniyle hastaneye yatış ortanca yaşı üç ay ve zirve yaş bir ay olması nedeniyle gebeliğin geç dönemlerinde aşılama ve yenidoğan ve süt çocuklarının transplasental antikorlar ile korunması da oldukça önemlidir (50).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Y.P., M.Ö.; Tasarım - Y.P., M.Ö.; Denetleme - Y.P., M.Ö.; Kaynaklar - Y.P., M.Ö.; Malzemeler - Y.P., M.Ö.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - Y.P., M.Ö.; Analiz ve/veya Yorum - Y.P., M.Ö.; Literatür Taraması - Y.P., M.Ö.; Yazıyı Yazan - Y.P., M.Ö.; Eleştirel İnceleme - Y.P., M.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadığını belirtmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Y.P., M.Ö.; Design - Y.P., M.Ö.; Supervision - Y.P., M.Ö.; Funding - Y.P., M.Ö.; Materials - Y.P., M.Ö.; Data Collection and/or Processing - Y.P., M.Ö.; Analysis and/or Interpretation - Y.P., M.Ö.; Literature Review - Y.P., M.Ö.; Writing - Y.P., M.Ö.; Critical Review - Y.P., M.Ö.

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.

Kaynaklar

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, 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. [\[CrossRef\]](#)
2. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus-a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45: 331-79. [\[CrossRef\]](#)
3. 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. [\[CrossRef\]](#)
4. 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. [\[CrossRef\]](#)
5. Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization. *Am J Hyg* 1957; 66: 281-90.
6. Afonso CL, Amarasinghe GK, Bányai K, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2016. *Arch Virol* 2016; 161: 2351-60. [\[CrossRef\]](#)
7. Johansson C. Respiratory syncytial virus infection: an innate perspective. *F1000Res* 2016; 5: 2898. [\[CrossRef\]](#)
8. White LJ, Waris M, Cane PA, Nokes DJ, Medley GF. The transmission dynamics of groups A and B human respi-

- ratory syncytial virus (hRSV) in England & Wales and Finland: seasonality and cross-protection. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 279-89. [\[CrossRef\]](#)
9. Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1980; 141: 98-102. [\[CrossRef\]](#)
 10. Rezaee F, Linfield DT, Harford TJ, Piedimonte G. Ongoing developments in RSV prophylaxis: a clinician's analysis. *Curr Opin Virol* 2017; 24: 70-8. [\[CrossRef\]](#)
 11. Lambert L, Sagfors AM, Openshaw PJ, Culley FJ. Immunity to RSV in Early-Life. *Front Immunol* 2014; 5: 466. [\[CrossRef\]](#)
 12. Russell CD, Unger SA, Walton M, Schwarze J. The Human Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30: 481-502. [\[CrossRef\]](#)
 13. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics* 2013; 132: 341-8. [\[CrossRef\]](#)
 14. Parikh RC, McLaurin KK, Margulis AV, et al. Chronologic Age at hospitalization for respiratory syncytial virus among preterm and term infants in the United States. *Infect Dis Ther* 2017; 6: 477-86. [\[CrossRef\]](#)
 15. Hacimustafaoğlu 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.
 16. Turkish Neonatal Society. The seasonal variations of respiratory syncytial virus infections in Turkey: a 2-year epidemiological study. *Turk J Pediatr* 2012; 54: 216-22.
 17. Alan S, Erdeve O, Cakir U, et al. Outcome of the respiratory syncytial virus related acute lower respiratory tract infection among hospitalized newborns: a prospective multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 2186-93. [\[CrossRef\]](#)
 18. Zhang Y, Yuan L, Zhang Y, Zhang X, Zheng M, Kyaw MH. Burden of respiratory syncytial virus infections in China: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; 5: 020417. [\[CrossRef\]](#)
 19. Taylor S, Taylor RJ, Lustig RL, et al. Modelling estimates of the burden of respiratory syncytial virus infection in children in the UK. *BMJ Open* 2016; 6: e009337. [\[CrossRef\]](#)
 20. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modeling study. *Lancet* 2017; 390: 946-58. [\[CrossRef\]](#)
 21. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health* 2017; 5: 984-91. [\[CrossRef\]](#)
 22. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 74-98. [\[CrossRef\]](#)
 23. Sabogal C, Auais A, Napchan G, et al. Effect of respiratory syncytial virus on apnea in weanling rats. *Pediatr Res* 2005; 57: 819-25. [\[CrossRef\]](#)
 24. Blanken MO, Rovers MM, Bont L; Dutch RSV Neonatal Network. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze. *N Engl J Med* 2013; 369: 782-3. [\[CrossRef\]](#)
 25. Vandini S, Biagi C, Lanari M. Respiratory Syncytial Virus: The Influence of Serotype and Genotype Variability on Clinical Course of Infection. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1717. [\[CrossRef\]](#)
 26. Murray J, Bottle A, Sharland M, et al. Medicines for Neonates Investigator Group. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e89186. [\[CrossRef\]](#)
 27. Hervás D, Reina J, Ya-ez A, del Valle JM, Figuerola J, Hervás JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 1975-81. [\[CrossRef\]](#)
 28. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011; 127: 1513-20. [\[CrossRef\]](#)
 29. Dixon DL. The role of human milk immunomodulators in protecting against viral bronchiolitis and development of chronic wheezing illness. *Children (Basel)* 2015; 2: 289-304. [\[CrossRef\]](#)
 30. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2015) Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children. Clinical Guideline 9, London: NICE.
 31. Drysdale SB, Green CA, Sande CJ. Best practice in the prevention Best practice in the prevention and management of paediatric respiratory syncytial virus infection. *Ther Adv Infect Dis* 2016; 3: 63-71. [\[CrossRef\]](#)
 32. Ginocchio CC, McAdam AJ. Current Best Practices for Respiratory Virus Testing *J Clin Microbiol* 2011; 49: 44-8. [\[CrossRef\]](#)
 33. Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, Papenburg J. Diagnostic accuracy of rapid antigen detection tests for respiratory syncytial virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 3738-49. [\[CrossRef\]](#)
 34. Somerville LK, Ratnamohan VM, Dwyer DE, Kok J. Molecular diagnosis of respiratory viruses. *Pathology* 2015; 47: 243-9. [\[CrossRef\]](#)
 35. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134: 1474-502. [\[CrossRef\]](#)
 36. Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 854-60. [\[CrossRef\]](#)
 37. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, Wainwright C. Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis

- tis: A Systematic Review. *Pediatrics* 2015; 136: 687-701. [\[CrossRef\]](#)
38. Ruckwardt TJ, Morabito KM, Graham BS. Determinants of early life immune responses to RSV infection. *Curr Opin Virol* 2016; 16: 151-7. [\[CrossRef\]](#)
 39. Huang K, Wu H. Prevention of respiratory syncytial virus infection: from vaccine to antibody. *Microbiol Spectrum* 2014; 2: AID-0014. [\[CrossRef\]](#)
 40. The PREVENT Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997; 99: 93-9. [\[CrossRef\]](#)
 41. Johnson S, Oliver C, Prince GA, et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1997; 176: 1215-24. [\[CrossRef\]](#)
 42. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102: 531-7. [\[CrossRef\]](#)
 43. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, et al. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD006602. [\[CrossRef\]](#)
 44. American Academy of Pediatrics, Committee On Infectious Diseases And Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014; 134: 415-20. [\[CrossRef\]](#)
 45. Türk Neonatoloji Derneği Palivizumab ile RSV Profilaksisi Çalışma Grubu. Türk Neonatoloji Derneği Palivizumab Profilaksisi Önerileri. 2014.
 46. Mejias A, Chávez-Bueno S, Ríos AM, et al. Comparative effects of two neutralizing anti-respiratory syncytial virus (RSV) monoclonal antibodies in the RSV murine model: time versus potency. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4700-7. [\[CrossRef\]](#)
 47. Carbonell-Estrany X, Simões EAF, Dagan R, et al. Motavizumab Study Group. Motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in high-risk children: A randomized controlled noninferiority trial. *Pediatrics* 2010; 125: 35-51. [\[CrossRef\]](#)
 48. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1969; 89: 405-21. [\[CrossRef\]](#)
 49. Neuzil KM. Progress toward a Respiratory Syncytial Virus Vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2016; 23: 186-8. [\[CrossRef\]](#)
 50. Jorquera PA, Anderson L, Tripp RA. Understanding respiratory syncytial virus (RSV) vaccine development and aspects of disease pathogenesis. *Expert Rev Vaccines* 2016; 15: 173-87. [\[CrossRef\]](#)