

RSV İNFEKSİYONLARI

Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, BURSA
mkemal@uludag.edu.tr

ÖZET

Respiratuvar sinsityal virus (RSV) özellikle <2 yaş bebeklerde olmak üzere tüm yaş gruplarında akut solunum yolu enfeksiyonuna yol açan önemli bir etkindir. İnfeksiyon sonrası bağışıklık tam değildir ve reinfeksiyonlar sıktır. Yüksek risk gruplarında, RSV enfeksiyonları daha ciddidir ve genellikle alt solunum yolu enfeksiyonuna (ASYİ) yol açarlar. RSV erişkinlerde de önemli bir morbiditeye yol açabilir. Sağlıklı yaşlılarda her yıl % 3-7 RSV enfeksiyonu gelişebilir ve hastaneye yatan yaşlılarda mortalite (% 7) influenza kadar yüksek olabilir. RSV'nin laboratuvar tanısı etkeni solunum sekresyonlarından kültürde üretmek, hızlı antijen tespiti veya PCR ile göstermektir. Tedavi esas olarak destekleyici tedavidir. Ciddi ASYİ bulguları olan olguların yatırılarak tedavi olmaları uygundur. Akut bronşiyolit ile yatan olgularda deneme amaçlı inhale yolla β-agonistleri (salbutamol ve epinefrin) verilmesi önerilir, hızlı düzelme varsa bu tedaviye devam edilir. Ancak başlangıçta verilen bronkodilatatör tedaviye yanıt yoksa devam edilmesi önerilmez. RSV bronşiyolitinde oral bronkodilatatörler, kortikosteroidler ve göğüs fizyoterapisi önerilmez. RSV bir viral sendrom olduğundan antibiyotiklerin yeri yoktur. Bronşiyolit tedavisinde yapılması da önerilmez. Antiviral bir ajan olarak ribavirin yüksek riskli olgular dışında rutinde önerilmez. Risk grubundaki bebekleri RSV den korumak için insancıl (humanized) anti-RSV monoklonal antikor (palivizumab) kullanılmaktadır. Palivizumab, intramusküler olarak, RSV mevsiminde, aylık maksimum beş doz verilir. RSV için çalışmalar devam etmekle birlikte henüz rutin kullanımda olan bir aşı yoktur.

Anahtar sözcükler: bronşiyolit, respiratuvar sinsityal virus, RSV

SUMMARY

RSV Infections

Respiratory syncytial virus (RSV) is an important respiratory agent causing acute respiratory tract infections in every age group, especially below two-year old infants. Infection causes incomplete immunity, and reinfections are frequent. In high risk groups RSV infections are more severe and usually cause lower respiratory tract infections as well. RSV can cause considerable morbidity in adults. Previously-healthy elderly persons can suffer RSV infections 3-7 % annually, and mortality in hospitalized elderly persons (7 %) can be as high as influenza. Laboratory diagnosis of RSV includes RSV culture, rapid antigen testing and PCR techniques in respiratory secretions. Therapy is mainly supportive. The patients with severe lower respiratory tract infection should be hospitalized. Infants hospitalized with bronchiolitis should be given an initial trial of bronchodilator therapy (such as inhaled salbutamol or epinefrine), if there is a quick response to inhalation therapy, should this be continued. If there is no improvement, this therapy shouldn't be continued. Oral bronchodilator therapy, corticosteroids, chest physiotherapy are not recommended. Acute bronchiolitis is a viral syndrome; therefore, antibiotics are not recommended. Ribavirin as an antiviral agent is not recommended as a routine therapy except severe cases in high risk patients. Palivizumab is a humanized monoclonal anti-RSV antibody and is used for RSV prophylaxis in high risk patients. Palivizumab can be used intramuscularly in RSV season, up to five doses a month. Although there are some vaccine studies about RSV vaccines, there is no available vaccine in use to date.

Keywords: bronchiolitis, respiratory syncytial virus, RSV

Respiratuvar sinsityal virus (RSV) özellikle <2 yaş bebeklerde olmak üzere tüm yaş gruplarında akut solunum yolu enfeksiyonuna yol açan önemli bir etkindir. İnfeksiyon sonrası kalıcı bağışıklık gelişmez, kliniği farklı olsa bile başkalarına bulaştırıcı özelliği olan tekrarlayan

enfeksiyonlar gelişebilir. Klinik bulgular, yaş grubu enfeksiyonun primer veya sekonder ve altta yatan bağışıklığı baskılayan bir durum veya alerjiye meyil olup olmamasına göre değişebilir.

Etyoloji ve Epidemiyoloji:

RSV tek zincirli bir RNA virusudur, *Paramyxoviridae* ailesine mensuptur. A ve B olarak iki alt tipi (subtip) vardır, çoğu salgında toplumda her iki tip birlikte bulunur. Genellikle A tipinin daha ağır infeksiyona yol açtığı bilinse de B tipinin de ciddi infeksiyona yol açtığını gösteren yayınlar vardır^(53,59). RSV'nin alt tiplerinin de değişik genotipleri olabilir, her yıl belli subtip ve subtiplerin belli genotipleri bir toplumda daha fazla görülebilir, bu durum önceki yıllarda geçirilen infeksiyonların kısmi bağışıklık oluşturmaya bağlı olabilir^(29,53,55,59). RSV mevsimsel özellik gösterir, hastalık genellikle Kuzey Yarım Küre için sonbahar-kış-ilkbahar; sıklıkla Kasım-Nisan aylarında görülür, bu dönemler RSV mevsimi olarak bilinir.

RSV infeksiyonlarında inkübasyon süresi genellikle 4-6 gündür (2-8 gün)⁽³⁾. İnsanlar infeksiyonun tek kaynağıdır. Geçiş genellikle kontamine sekresyonlarla direkt veya yakın temas, kısa mesafede (genellikle <1 m) büyük partikül damlacıklarıyla ve infekte sekresyonunun nazofarengiyal veya mukoz membranlara ulaşmasıyla olur⁽³⁾. RSV ellerde ve kontamine çevrede saatlerce canlı kalabilir ve bulaşabilir, bu nedenle el yıkama ve temas önlemleri bulaşıcılığın önlenmesinde önemlidir⁽³⁾. Viral çoğalma süreci genellikle 3-8 gün kadardır. Ancak küçük bebeklerde dört hafta kadar uzun ve HIV infeksiyonunda aylarca olabilir⁽⁴⁰⁾.

Genelde üç yaşına kadar bütün çocukların RSV ile infekte oldukları düşünülür. RSV iki yaş altı çocuklarda en sık akut bronşiyolit ve viral pnömoni etkenlerindedir. RSV ye karşı immünite inkomplettir, serumda önemli spesifik antikor varlığı durumunda bile reinfeksiyon gelişebilir⁽²⁸⁾. Hastalıktan her zaman koruyucu olmasa bile humoral immünite ciddi RSV infeksiyonundan korunmada veya hastalığın hafif geçirilmesinde rol oynar. Transplasental geçen maternal antikorlar bebeği infeksiyona karşı tam korumayabilir ancak yüksek antikor titreleri hastalığın sadece üst solunum yolu infeksiyonu şeklinde sınırlanmasında katkıda bulunabilir⁽¹⁸⁾. Bir çalışmada bebeklerde maternal anti RSV IgG'nin akut bronşiyolitten koruyucu konsantrasyon eşik değeri (cut off) 20RU/ml olarak belirtilmiştir⁽¹⁸⁾. Bebeklerde ortalama kort anti-

kor düzeyleri ile ilk altı ay içinde RSV'ye bağlı yatış oranlarında ters orantı bulunmuştur⁽⁶⁶⁾. Ayrıca düşük anti RSV IgG düzeyleri ile olan yaşlı kişilerde semptomatik RSV infeksiyonu geçirme ihtimali daha yüksek titreye sahip yaşlılara göre daha yüksek bulunmuştur⁽⁷³⁾. RSV de selüler immünitinin rolü insanlarda net olarak tanımlanmamıştır.

RSV infeksiyonu sıklığı ve şiddeti bazı risk faktörleri varlığında daha yüksektir. Ciddi RSV infeksiyonları daha çok alt solunum yolu infeksiyonu (ASYİ) şeklinde seyrederek. RSV ye yönelik risk faktörleri Tablo 1'de görülmektedir⁽⁵⁹⁾. RSV ABD'nde beş yaş altı çocuklarda her yıl 132.000-172.000 hastane yatışına yol açar^(65,67). Sadece nüfusa dayanarak bir yansıtma yapılırsa Türkiye'de beş yaş altında yılda 30.000-45.000 arasında çocuğun RSV nedeniyle hastaneye yatabileceği tahmin edilebilir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada iki yaş altında RSV ye bağlı ASYİ ile Bursa'da her yıl 376 çocuğun hastaneye yattığı ve bu rakamın tüm Türkiye için 18.800 olduğu tahmin edilmiştir⁽²⁵⁾. Çocuklardaki Türkiye ve dünyada RSV epidemiyoloji ve sıklığı ile ilgili bazı veriler Tablo 2 ve 3'te kısaca sunulmuştur.

Tablo 1. ASYİ açısından RSV risk faktörleri⁽⁵⁹⁾.

<6 ay bebekler; özellikle RSV ve mevsiminin ilk yarısında doğan ve/veya kreşe giden bebekler
Altta yatan kronik akciğer hastalığı gibi (bronkopulmoner displazi) gibi akciğer hastalığı olan bebekler
Prematüre doğmuş bebekler (<35 hafta)
Konjenital kalp hastalığı olan bebek ve çocuklar; özellikle önemli hemodinamik bozukluk varsa)
İmmün baskılanmış hastalar (ağır kombine immün yetmezlik, lösemi, kemik iliği veya akciğer transplantasyonu gibi)
Kardiyo pulmoner hastalığı olan erişkinler
>2500 metrede yaşayan kişiler
Kronik pulmoner hastalığı veya fonksiyonel bozukluğu olan yaşlı hastalar
Bakım evlerinde kalan yaşlılar
Önemli astımı olan her yaş grubu hastalar
Pasif sigara dumanına maruz kalan bebekler

RSV erişkinlerde de önemli bir morbidite ve mortalite etkeni olabilir. RSV yaşlılarda ve immün baskılanmış hastalarda da ASYİ'nin önemli ve sıklıkla göz ardı edilen bir nedenidir⁽⁵⁹⁾. RSV nin kış aylarındaki artmış mortalitenin tek

Tablo 2. Dünyada yatan olgularda RSV sıklığı ve insidansı çalışmaları⁽²⁵⁾.

Ülke, Yıl	Yaş grubu	RSV sıklığı	RSV yıllık yatış İnsidansı	Referans No
ABD, 1999	<1 yaş, akut bronşiyolit	% 47.4	31.2/1000	65
ABD, 2000	<1 yaş, SYİ	-	30/1000	7
ABD, 2004	<5 yaş, ASYİ	% 20	3.5/1000	35
ABD, 2009	<5 yaş, ASYİ <6 ay, ASYİ	% 20 % 58	3/1000 17/1000	30
ABD, 2010	<2 yaş Akut bronşiyolit	% 66	-	17
İngiltere, 2002	<5 yaş, ASYİ <5 yaş, akut bronşiyolit <5 yaş, pnömoni	% 17.5 % 74.8 % 16.3	28.3/1000 (<1 yaş) 1.3/1000 (1-4 yaş) -	48
Fransa, 2007	0-16 yaş, ASYİ Akut bronşiyolit Pnömoni	% 30 % 56.3 % 17.6	-	12
İspanya, 2011	<13 yaş, ASYİ	% 36.7	-	64
Yeni Zelanda*, 2008	<2 yaş, Akut bronşiyolit	% 61	-	21
Meksika, 2007	<3 yaş, SYİ <1 yaş, SYİ 12-24 ay, SYİ 24-36 ay, SYİ	% 24.8 % 26.9 % 21.5 % 15.25	-	49
Brezilya, 2008	<5 yaş, ASYİ <1 yaş, ASYİ <3 ay, ASYİ	% 28 % 30 % 50	-	54
Brezilya, 2011	<5 yaş, ASYİ, ÜSYİ	% 37.3	-	6
Hindistan, 2010	<2 yaş, ASYİ	% 22.1	-	22

*RSV mevsiminde yapılmış çalışma.

Tablo 3. Türkiye’de yatan olgularda RSV sıklığı ve insidansı çalışmaları⁽²⁵⁾.

Yer, yıl	Yaş Grubu	RSV+ Sıklığı	RSV+ Yıllık Yatış İnsidansı	Referans No
İzmir, 1996	< 2 yaş, Akut bronşiyolit	% 29.2	-	11
İstanbul,1999	< 2 yaş, ASYİ	% 39.2	-	77
Ankara, 2000	< 2 yaş, ASYİ	% 44.4	-	69
Ankara, 2005	< 2 yaş, ASYİ, ÜSYİ	% 29.5	-	41
İstanbul*, 2006	1-22 ay, ASYİ	% 63	-	13
Ankara*, 2007	0-28 gün, ASYİ	% 57.1	-	2
Bursa, 2008	< 2 yaş, A. br	% 51.2	-	23
Düzce, 2009	< 2 yaş, ASYİ	% 35	-	31
İstanbul*, 2008	<1 yaş, ASYİ	% 46	-	26
İstanbul, 2009	< 2 yaş, ASYİ, ÜSYİ	% 54	-	5
İstanbul, 2010	< 2 yaş, ASYİ	% 20	-	42
Bursa, 2010	< 2 yaş, ASYİ < 2 yaş, Akut bronşiyolit	% 37.9 % 41	7.8/1000 4.6/1000	25

*RSV mevsiminde yapılan çalışmalar

başına % 25 gibi önemli bir bölümünden sorumlu olduğu öne sürülmüştür⁽⁷⁰⁾. Geniş ve uzun süreli (dört yıl) prospektif ve erişkinlerde yapılmış bir çalışmada ve solunum yolu infeksiyonu olan 608 sağlıklı yaşlı, 540 yüksek riskli erişkin ve 1388 hastaneye yatırılmış erişkinde yıllık RSV infeksiyon insidansı % 5.5 saptanmış ve yıllara göre önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Sağlıklı yaşlılarda her yıl % 3-7 RSV infeksiyonunu yüksek risklerde % 4-10 yıllık RSV infeksiyonu gözlenmiştir. Gene bu çalışmada hastaneye yatan olgularda mortalite % 8 bulunmuş, gene yatan olgularda influenza A infeksiyon mortalitesi % 7 bulunmuştur. Ayrıca RSV ve influenza A'ya bağlı hastaneye yatan olgularda hastanede yatış süresi, yoğun bakım oranı benzer bulunmuştur. Erişkinlerde RSV infeksiyonu; <2 yaş çocuklardaki ASYİ'den (akut bronşiyolit ve viral pnömoni) ziyade daha çok ÜSYİ şeklinde seyretmeye meyleder.

ABD'de her yıl RSV'ye bağlı genel olarak (çocuk+erişkin) 2700 kadar ölüm bildirilmektedir⁽⁷⁰⁾. Sadece nüfus dikkate alınarak bir yansıtma yapıldığı takdirde Türkiye için bir yılda yaklaşık toplam 800 vakanın RSV ye bağlı olarak kaybedileceği anlamına gelir ve bu değerler yıllık servikal kansere bağlı kadın ölümlerine yakın bir rakam oluşturur. Genel olarak RSV yenidoğan ölümlerinin % 2.3'ünü, 1 ay-1 yaş bebek ölümlerinin yaklaşık % 6.7'sini, 1-4 yaş tüm ölümlerin ise % 1.6'sını oluşturur⁽⁴⁵⁾.

Patogenez

Nazofarenkste replikasyon sonrası RSV küçük bronşiyal epiteli infekte eder, bu arada bazal hücreler salim kalır, daha sonra akciğerde tip 1 ve tip 2 alveoller pnömositlere yayılım olur. Virusun yayılımı hücreden hücreye yayılım veya infekte sekresyonların daha aşağıdaki akciğer alanlarına aspirasyonu ile olur ve genellikle ASYİ virusun üst solunum yollarına alınmasından 1-3 gün sonrasında gelişir^(34,37). Patolojik olarak epitelyum hücre nekrozu bazen bronşiyal epitelyum proliferasyonun, bronşiyal ve pulmoner arteriol duvarlarında, monosit ve T hücre infiltrasyonu, hava yolları ve vasküler arasında nötrofil birikimi görülür^(1,37). Bu bulgular hava yolu obstrüksiyonuna, hava kapanlarına, artmış hava yolu direncine ve bronkoalveoller lavaj

sırasında nötrofiliye yol açar⁽¹⁴⁾. RSV esas olarak solunum epitelinin tutar ve viral çoğalma hava yollarındaki epitellerden lümeneye doğru olur. RSV esas olarak sepsis ve akciğer dışı dokularda infeksiyona yol açmaz. Serumda ve diğer dokularda PCR ile RSV genomu saptanmasına rağmen virus üretilmemiştir, bu nedenle akciğer dışı dokularda saptanan viral genomun virüsü fagosit eden ve dolaşıma katılan monositlerden kaynaklandığı düşünülmektedir^(50,59,63).

RSV'ye karşı gelişen sitokin ve kemokin ilişkili immün yanıt hastalık patogenezi ve klinik bronşiyolitinin ciddiyetinde rol oynayabilir. İnfekte bebeklerin hava yolunda interlökin 8 IL-6, TNF- α , IL-1 β saptanabilir ve IL-6 düzeyleri ağır hastalıkla ilişkili bulunmuştur⁽⁵⁹⁾. Sitokin ve kemokin yüksekliğinin ağır hastalığa mı yol açtığı veya yüksek RSV antijen yükünün mü (ağır hastalık tablosunun mu) daha güçlü inflamatuvar (sitokin ve kemokin ilişkili) yanıtı yol açtığı net değildir⁽⁵⁹⁾.

RSV'ye genetik yatkınlık olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle sitokin ve kemokin ilişkili genlerde bozukluk (IL-4 ve reseptörü, IL-8, IL-10, IL-13 CCR5 gibi) ayrıca virus-hücre yüzey etkileşimi ile ilgili genetik polimorfizm veya hücre sinyal mekanizmalarıyla ilişkili (TLR-4, CX3 CR1, SP-A ve SP-D gibi) genetik polimorfizmler daha ciddi RSV hastalığı ile birlikte olabilirler⁽⁵⁹⁾.

Bebeklikte RSV infeksiyonu sonrasında ileride tekrarlayan "wheezing" veya reaktif hava yolu hastalığı veya astım gelişme riski olabilir. RSV infeksiyonunun mu astıma yol açtığı yoksa ileride astım geliştirecek hava yolu reaktivitesi olan bebeklerin mi hastaneye yatışı gerektirecek daha ağır RSV infeksiyonu mu geliştirdikleri henüz net ve kesin değildir. Bu yazıda RSV ile reaktif hava yolu ile astım gelişimi arasındaki ilişkilerden bahsedilmemiştir.

Klinik bulgular

Klinik bulgular hastanın yaşı, infeksiyonun primer veya sekonder oluşu, daha önceden risk oluşturacak bir hastalık veya immün baskılanma durumu olup olmamasına göre değişebilir. Büyük çocuk, ergen ve erişkinlerde veya çoklu reinfeksiyon sonrası daha çok üst solunum yolu infeksiyonu veya bazen trakeobronşit

daha az olarak ASYİ şeklinde seyrederken bebek ve özellikle <2 yaş çocuklarda RSV infeksiyonu esas olarak ASYİ (akut bronşiyolit veya viral pnömoni) şeklinde seyretmeye meyler. Bakım evlerindeki yaşlılarda ve immün baskılanmış hastalarda da ASYİ şeklinde görülebilir^(27,72).

Apne özellikle prematür bebeklerde ve küçük bebeklerde ilk semptomlardan olabilir, hastaneye yatan bebeklerin % 20'sine kadar olan bölümünde görülebilir⁽⁵⁹⁾. Apnenin larengiyal kemoreseptörlerinin duyarlılığının değişmesiyle bağlantılı olabileceği öne sürülmüştür⁽⁴⁴⁾, ancak RSV sırasında gelişen apne daha sonraki infeksiyonlarda veya RSV infeksiyonlarında tekrarlamaya meyletmez^(9,58). 1-2 yaş ve altındaki bebeklerde primer RSV infeksiyonları genellikle ASYİ şeklinde seyrederek ve ikinci infeksiyonların % 50'sinden fazlasında da ASYİ görülebilir^(19,23,24,32). Genellikle üçüncü infeksiyondan sonra hastalığın şiddeti azalır, ancak sağlıklı erişkinlerde bile yaklaşık ¼ olguda ASYİ bulguları gözlenebilir⁽²⁷⁾. Yaşlı hastaların RSV infeksiyonlarında yaklaşık % 35 oranında "wheezing" görülebilir⁽⁷¹⁾, bu durum her zaman altta yatan hastalık veya hiperaktif hava yolları ile ilişkili olmayabilir^(15,51). Tekrarlayan RSV infeksiyonları çocuk ve erişkinlerde genellikle ÜSYİ şeklinde seyrederek ve öksürük, burun tıkanıklığı, nezle, konjonktivit ile birlikte olabilir, ateş genellikle belirgin değildir. Diğer viral solunum yolu infeksiyonlarına kıyasla sinüzit ve kulak tutulumu ihtimali RSV'de daha yüksektir⁽²⁷⁾. RSV'ye bağlı ASYİ akut bronşiyolit (takipne, "wheezing", ekspirium uzaması, yaygın sibilan ronkus, % 70'e varan oranda akciğerlerde yer yer krepitasyon) veya viral pnömoni ("wheezing", yaygın sibilan ronkus, belirgin olmadan akciğerlerde krepitasyon ve pnömoni bulgusu) şeklinde olmaya meyler. İmmün baskılanmış hastalarda RSV ağır seyredebilir. Kemik iliği transplant hastalarında % 70-100 mortalite bildirilmiştir^(33,75). Bu hastalarda yaşayanlarda, uzun süreli akciğer sekeli tam değerlendirilmemiştir ancak çocuk (renal transplant sonrası) ve erişkinlerde (akciğer transplant sonrası) akut hastalıktan düzeldikten sonra akciğer fonksiyonlarının sırasıyla üç ve beş ay sonra bazal normal düzeyine geldiği gösterilmiştir^(46,74).

RSV'de genellikle sekonder bakteriyel

infeksiyon riski düşüktür, bu nedenle antibiyotik verilmesi prensip olarak önerilmez⁽⁵⁹⁾.

Tanı ve laboratuvar

Genellikle RSV mevsiminde (Kuzey Yarımküre için sonbahar-kış-ilkbahar; Kasım-Nisan ayları) <1-2 yaş, nonspesifik viral solunum yolu infeksiyonu bulgularından birkaç gün sonra gelişen akut bronşiyolit klinik tablosu RSV infeksiyonunu düşündürür, ancak diğer viral solunum yolu etkenlerinin de benzer tabloyu yapabileceği akılda tutulmalıdır. Olgular genellikle <2 yaşta olup, genel durumun çok bozulmadığı, takipne, "wheezing", yaygın sibilan ronkus, bazen krepitasyon, çekilirse akciğer grafisinde havalanma fazlalığı tanı için tipiktir. Hemogram anlamlı değildir ve nonspesifik viral infeksiyonla uyumludur, CRP'de anlamlı yükseklik beklenmez. Akciğer grafisinde akut bronşiyolit tablosunun göstergesi olarak havalanma fazlalığı dikkati çeker ve yer yer infiltratif görünüm gözlenebilir.

RSV'nin laboratuvar tanısı solunum sekresyonlarında (nazal yıkama, yapılamazsa nazofarengiyal sürüntü veya boğaz sürüntüsü) etkeni kültürde üretmek veya hızlı antijen tespiti veya PCR'da göstermektir. RSV kültürü her yerde yapılamaz ve kültürde RSV'yi üretmek 4 gün-2 hafta zaman alabilir⁽⁵⁹⁾. PCR tekli veya diğer solunum viruslarıyla birlikte çoklu paneleri şeklinde çalışılabilir. Hızlı antijen testleri genellikle <30 dk da sonuç verir, duyarlılık ve özgüllükleri genellikle >% 90'dır ve tanıda ucuz güvenilir ve hızlı olmaları nedeniyle genellikle birçok laboratuvarında kullanılır. Ancak palivizumab profilaksisi bazı hızlı antijen ölçüm yöntemlerinde yanlış negatifliğe yol açabilir⁽¹⁰⁾, bu gibi durumlarda palivizumabtan etkilenmeyen PCR yöntemleri daha güvenilir sonuç verir. RSV tanısında seroloji yanıltıcı sonuç (bebeklerde maternal antikorlar, büyük çocuk ve erişkinlerde rekürren infeksiyona bağlı devam eden antikorlar gibi) verebilir^(23,24).

Tedavi

Tedavi ÜSYİ ve ASYİ'de esas olarak destekleyicidir. Ciddi ASYİ bulguları olan olguların yatırılarak tedavi olmaları uygundur. Antiviral ajanlar (ribavirin) çoğu olguda gerekmez,

immün baskılanmış hastalarda verilebilir. Bazı hastalarda bronkodilatatör tedavilere yanıt olabilir ancak ilk bronkodilatatör tedaviye anlamlı yanıt yoksa devam etmek önerilmez. Steroidler prensip olarak önerilmez.

RSV infeksiyonunda genellikle iyi huylu bir seyir vardır, olguların çoğu ayaktan izlenebilir. Orta veya ciddi solunum sıkıntısını destekler bulgular (burun kanadı çekilmesi, yardımcı solunum kaslarının çekilmesi, DSS >70, dispne siyanoz, aşırı huzursuzluk) yoksa, sıvı alımı ve beslenmesi iyi ise ayaktan izlem yapılır. Olguların çoğu bu gruptadır. Genellikle ağırlaşacak olguların birkaç gün içinde bulgularında artma gözlenir, bu açıdan dikkatli olunması yararlıdır. Toksik görünen, beslenme sorunu olan, dehidrate, orta veya şiddetli solunum sıkıntısı, apne, hipoksi (genellikle <% 95 transkutan oksijen satürasyonu) varsa ve sosyal endikasyon (ailenin çocuğa yeterli bakımı veremeyecek olması gibi) varlığında hastaneye yatış önerilir⁽⁸⁾. Prematüre (<37 hafta), <3 ay bebek, kronik akciğer hastalığı, hava yollarına konjenital ve anatomik defektler, konjenital kalp hastalığı, immün yetmezlik, nörolojik hastalık varsa ayrıca diğer risk faktörleri (pasif sigara içimi, kalabalık ortamı, kreşe devam, okula giden kardeş, >2500 metrede yaşama gibi) varlığında hastaneye yatma olasılığı daha yüksektir⁽⁸⁾. Hastaneye yatan olgularda genellikle yatış süresi 3-4 gün kadardır ancak risk durumuna göre daha uzun olabilir⁽⁸⁾.

RSV bronşiyolit ve pnömonisi olan bebeklerde bazan arteriyel oksijen satürasyonu ≤% 90-92 olabilir ve bunların yatırılarak tedavisi uygundur. Oksijen satürasyonu sürekli ≤% 90 ise oksijen vermek gerekir⁽⁶¹⁾. Yatan olguların yaklaşık % 5'inde mekanik ventilasyona bağlanma gerekebilir⁽⁶¹⁾. Ancak yatan hastada konjenital kalp hastalığı, BPD (bronkopulmoner displazi, KAH; kronik akciğer hastalığı), veya immünbaskılanma varlığında % 20, hastaneye yatan yaşlı hastalarda % 10, akciğer transplantı olanlarda % 20, infeksiyon sırasında aktif ALL ve miyelosüpresyon varsa % 50, kemik iliği transplantı sonrasında % 70'e kadar mekanik ventilasyon ihtiyacı duyulabilir⁽⁶¹⁾. Yatan olgularda sıvı ve yeterli beslenme izlenmelidir. Ateş ve takipneye bağlı sıvı ihtiyacı artar, bu nedenle

dehidratasyon gelişimi önlenmelidir. Aşırı takipneik hastalarda aspirasyon riskine dikkat edilmelidir. Yatan olguların solunum, kalp, dehidratasyon takipleri izlenmelidir. Burun tıkanıklığı serum fizyolojik damlaları ile rahatlatılmalıdır. Oksijen satürasyonu düşükse oksijen ($SpO_2 \geq 90-92$ tutacak şekilde) verilmesi önerilir, oksijen verme kriterleri değişik kaynaklara göre değişmekle birlikte Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerisi $SpO_2 \leq 90$ ise oksijen verme yönündedir. Akut bronşiyolit yatan olgularda deneme amaçlı inhale yolla β -agonistleri (Salbutamol ve Epinefrin) verilmesi önerilir, hızlı düzelme varsa bu tedaviye devam edilir ve rahatlama sağlayacak gereken sıklıkta (4-6 saatte bir) verilir^(43,61). Ancak başlangıçta verilen bronkodilatatör tedaviye yanıt yoksa devam edilmesi önerilmez⁽⁶¹⁾. RSV bronşiyolitinde oral bronkodilatatörleri önerilmez. RSV bronşiyolit ve pnömonisinde kortikosterooidlerinin kullanılması önerilmez⁽⁶¹⁾. Ancak ağır astım atağı-bronşiyolit ayrımı yapılamayan durumlarda veya RSV bronşiyolitli karışan ağır astım ataklarında denenebilir.

RSV bir viral sendrom olduğundan RSV bronşiyolitinde antibiyotiklerin yeri yoktur. Bronşiyolit tedavisinde göğüs fizyoterapisi yapılması da önerilmez. RSV de antiviral tedavi olarak genellikle ribavirin kullanılır, ancak immün baskılanmış hastalar gibi yüksek riskli olgular dışında rutinde kullanılması önerilmez. RSV spesifik IVIG (artık üretilmemektedir) veya palivizumabın infeksiyon tedavisinde kullanımı rutin olarak önerilmez. Yüksek riskli seçilmiş hasta gruplarında (transplant ve ağır immünbaskılanmış hastalar gibi) ribavirin, kortikosterooid, palivizumab gibi rutinde önerilmeyen tedavi ve kombinasyonları kullanılmış, ve bazı çalışmalarda başarılı sonuçlar alınmıştır.

Hipertonik salin (% 3, % 5, % 7 gibi) inhale tedavisinin potansiyel olarak hava yolu ödemi azalttığı, mukus tıkaçlarını yumuşattığı ve bu nedenle yararlı olabileceği belirtilmiş, metaanalizlerde hastanede yatış süresini azalttığı ve klinik sporlarda düzelme sağladığı görülmekle birlikte şu an için daha kesin veriler elde edilmeye kadar kullanılması önerilmez^(8,36,78). Helioks; helyum (% 70-80) ve oksijen (% 20-30) gaz karışımı olup hava yollarında normal hava veya oksijene göre daha az türbülans ve dirençle akar

ve solunum yolu eforunu azaltır⁽⁶²⁾. Bu nedenle bazı çalışmalarda verilmiştir ancak kısıtlı yararı ve komplike uygulanma işlemi nedeniyle rutin de uygulanmaz⁽⁸⁾.

RSV bronşiyolit ve ASYİ ile yatan olgularda mortalite gelişmiş ülkelerde genellikle <% 2'dir. Riskli olgularda mortalite daha yüksek olabilir.

Korunma

RSV'den korunmada genel önlemler arasında tütün dumanına maruziyetin azaltılması, RSV mevsiminde kreşlerde infekte çocuklar arasındaki yoğun temasın azaltılması veya önlenmesi özellikle yüksek riskli bebeklerde teması azaltmak için el yıkama önlemlerine dikkat edilmesi sayılabilir. Hastanede gelişen bir RSV enfeksiyonunda hızlı tanı temas ve damlacık önlemleri (özellikle el yıkama ve eldiven gibi) önlemlerini uygulama, hasta kişiyi izole etme (ayrı oda veya kohortlama) salgını kontrol altına almak için önerilen uygulamalardır⁽⁶⁰⁾.

İmmünoprolaksi: Risk grubundaki bebekleri RSV den korumak için RSV F glikoproteinine karşı üretilen insancıl (humanized) monoklonal antikoru (palivizumab) kullanılmaktadır. Palivizumabın prematürelilik, BPD ve konjenital kalp hastalıklarındaki etkinliği ve güvenilirliği randomize çalışmalarda gösterilmiştir^(16,52,68). Bir meta analizde, 2831 çocuğun

incelendiği üç randomize çalışma değerlendirilmiş palivizumabın RSV'ye bağlı hastaneye yatışlarını bu majör risk gruplarından 101/1000'den 50/1000'e (relatif risk 0.49) ve yoğun bakım yatışlarını 34/1000'den 17/1000'e (relatif risk 0.5) azalttığı ve ciddi bir yan etkisi olmadığı gözlenmiştir⁽⁴⁾. Palivizumab RSV mevsiminde (Kuzey Yarı Küresi için Kasım-Nisan) aylık 15 mg/kg im, maksimum beş doza kadar (ayda bir, maksimum beş ay) uygulanır⁽³⁾.

Palivizumab endikasyonları Tablo 4'te özetlenmiştir⁽³⁾. Palivizumabın önerildiği durumlar ve dozları şu şekilde özetlenebilir: 1) İki yaşın altındaki, altı aydır kronik akciğer hastalığı nedeniyle tıbbi tedavi alan (oksijen, bronkodilatör tedavi, diüretik, kronik kortikostreoid tedavi gibi) kronik akciğer hastalığı (BPD; bronko pulmoner displazi) olan olgulara, RSV mevsiminde maksimum beş doz 2) İki yaşın altında hemodinamik olarak önemli siyanotik veya asiyantotik konjenital kalp hastalığı (kalp yetmezliği için tedavi alan, orta veya ciddi pulmoner hipertansiyon, siyanotik konjenital kalp hastalığı gibi) olan bebeklere RSV mevsiminde, ayda bir ve maksimum beş doz olarak verilir. Bu bebeklere RSV mevsiminde kardiyak "bypass" operasyonu yapıldıysa postop durumları düzeldikten sonra postop palivizumab dozu verilmesi uygundur^(3,60). 3) Doğum haftası <29 hafta olan <12 ay bebeklere RSV mevsiminde, ayda

Tablo 4. Palivizumab endikasyonları⁽³⁾.

Endikasyon*	Uygulama
İki yaşın altındaki, 6 aydır kronik akciğer hastalığı nedeniyle tıbbi tedavi alan (oksijen, bronkodilatör tedavi, diüretik, kronik kortikostreoid tedavi gibi) bebekler	RSV mevsiminde, aylık, maksimum 5 doz
İki yaşın altında hemodinamik olarak önemli siyanotik veya asiyantotik konjenital kalp hastalığı (kalp yetmezliği için tedavi alan, orta veya ciddi pulmoner hipertansiyon, siyanotik konjenital kalp hastalığı gibi) olan bebekler	RSV mevsiminde, ayda bir ve maksimum 5 doz (Bu bebeklere RSV mevsiminde kardiyak "bypass" operasyonu yapıldıysa postop durumları düzeldikten sonra postop palivizumab dozu verilmesi uygundur)
Doğum haftası <29 hafta olan <12 ay bebekler	RSV mevsiminde, ayda bir, maksimum 5 doz
Doğum haftası 29 hf-<32 hafta arasında olan ve <6 ay bebekler	RSV mevsiminde, ve ayda bir, maksimum 5 doz
Doğum haftası 32 hafta-<35 hafta arasında olan ve ek olarak bir risk faktörü (kreşe devam veya okul çağı kardeşi olan bebekler) <3 aylık bebeklere	RSV mevsiminde ayda bir, maksimum 3 doz
Hava yolunda riski arttıran konjenital anormallikler veya akciğer veya hava yoluna yönelik nörolojik hastalığı olan <12 ay bebekler	RSV mevsiminde, ayda bir, maksimum 5 doz.

*: İmmün baskılanmış hastalarda palivizumabın rolü randomize çalışmalarda gösterilememiştir ancak ağır immün yetmezlik durumlarında yararının olması beklenir.

bir, maksimum beş doz uygulanır. Doğum haftası 29 hf-<32 hafta arasında olan ve <6 ay bebeklere RSV mevsiminde, ve ayda bir, maksimum beş doz uygulanır. Doğum haftası 32 hafta-<35 hafta arasında olan ve ek olarak bir risk faktörü (kreşe devam veya okul çağı kardeşi olan bebekler) <3 aylık bebeklere RSV mevsiminde ayda bir, maksimum üç ay uygulanır⁽³⁾. 4) Hava yolunda riski arttıran konjenital anormallikler veya akciğer veya hava yoluna yönelik nörolojik hastalığı olan bebeklerin de ilk bir yıl boyunca, ayda bir, maksimum beş doz palivizumab almaları önerilir. İmmün baskılanmış hastalarda palivizumabın rolü randomize çalışmalarda gösterilememiştir ancak ağır immün yetmezlik durumlarında yararının olması beklenir⁽³⁾.

RSV ile ilgili değişik aşı çalışmaları 1960'lı yıllarından beri devam etmesine rağmen halen RSV enfeksiyonları için kullanılabilir rutin bir aşı yoktur. İnaktif RSV aşuları^(20,38,39,47,57), canlı atenüe RSV aşuları⁽⁷⁶⁾, subünit (RSV F ve G glikoproteinlerine karşı) aşı⁽⁵⁶⁾ çalışmaları yapılmıştır. Ayrıca gen temelli aşı çalışmaları ve yeni adjuvanların kullanıldığı aşı çalışmaları da devam etmektedir. Ancak RSV'ye yönelik aşı çalışmaları yakın gelecekte (<5 yıl) klinik kullanıma girecek gibi durmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Aherne W, Bird T, Court SD, Gardner PS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children, *J Clin Pathol* 1970;23(1):7-18.
<http://dx.doi.org/10.1136/jcp.23.1.7>
2. Aliefendioğlu D, Dibek Mısırlıoğlu E, Yılmaz N, Çakmak FN. Respiratuar Sinsityal virusun etken olduğu alt solunum yolu enfeksiyonlu yenidoğanların değerlendirilmesi, *KÜ Tıp Fak Derg* 2007;9(2):19-21.
3. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 29th, Pickering LK (Ed), American Academy of Pediatrics, p.609-19. Elk Grove Village, IL (2012).
4. 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.
5. Beşer ÖF. Solunum yolu enfeksiyonu bulgularıyla başvuran 2 yaş altı çocuklarda respiratory sinsityal virus sıklığı ve klinik özellikleri, İstanbul (Uzmanlık Tezi) (Tez Danışmanı: Aydoğan G.) (2009).
6. Bezerra PG, Britto MC, Correia JB, Duarte Mdo C, Fonseca AM, Rose K, Hopkins MJ, Cuevas LE, McNamara. PS. Viral and atypical bacterial detection in acute respiratory infection in children under five years, *PLoS One* 2011;6(4):e18928.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0018928>
7. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid, *J Pediatr* 2000;137(6):865-70.
<http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2000.110531>
8. Bronchiolitis in infants and children: Treatment; outcome; and prevention. <http://www.uptodate.com/contents/bronchiolitis-in-infants-and-children-treatment-outcome-and-prevention> (Erişim tarihi Mart 2014).
9. Church NR, Anas NG, Hall CB, Brooks JG. Respiratory syncytial virus-related apnea in infants. Demographics and outcome, *Am J Dis Child* 1984;138(3):247-50.
<http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1984.02140410027010>
10. Deming DJ, Patel N, McCarthy MP, Mishra L, Shapiro AM, Suzich JA. Potential for palivizumab interference with commercially available antibody-antigen based respiratory syncytial virus diagnostic assays, *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(10):1144-6.
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31829561dd>
11. Dereli D, Ertem E, Serter D, Şadimen M, Çoker M, Tanaç R. Detection of respiratory syncytial virus in children in the 1993-1994 winter season in İzmir, Turkey, by two diagnostic methods, *APMIS* 1994;102(11):877-80.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1699-0463.1994.tb05248.x>
12. El-Hajje MJ, Moulin F, de Suremain N et al. Respiratory syncytial virus in hospitalized children. A 3-year study, *Presse Med* 2008;37(1 Pt 1):37-43.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2007.06.023>
13. Erten M, Karyağar N, Ergüven M ve ark. Bronşiyolitli olgularımızda Respiratuar Sinsityal Virus (RSV) enfeksiyonu sıklığının değerlendirilmesi, *Göztepe Tıp Derg* 2006;21(3):113-5.
14. Everard ML, Swarbrick A, Wright M et al. Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection, *Arch Dis Child* 1994;71(5):428-32.

- <http://dx.doi.org/10.1136/adc.71.5.428>
15. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults, *Clin Microbiol Rev* 2000; 13(3):371-84.
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.13.3.371-384.2000>
 16. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC et al and Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease, *J Pediatr* 2003;143(4):532-40.
[http://dx.doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00454-2](http://dx.doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00454-2)
 17. Garcia CG, Bhore R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, Mejias A. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis, *Pediatrics* 2010;126(6):e1453-60.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-0507>
 18. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level, *J Pediatr* 1981;98(5):708-15.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(81\)80829-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(81)80829-3)
 19. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus, *Am J Dis Child* 1986;140(6):543-6.
 20. Graham BS, Henderson GS, Tang YW, Lu X, Neuzil KM, Colley DG. Priming immunization determines T helper cytokine mRNA expression patterns in lungs of mice challenged with respiratory syncytial virus, *J Immunol* 1993;151(4):2032-40.
 21. Grimwood K, Cohet C, Rich FJ et al. Risk factors for respiratory syncytial virus bronchiolitis hospital admission in New Zealand, *Epidemiol Infect* 2008;136(10):1333-41.
<http://dx.doi.org/10.1017/S0950268807000180>
 22. Gupta S, Shamsundar R, Shet A, Chawan R, Srinivasa H. Prevalence of Respiratory Syncytial Virus Infection among Hospitalized Children Presenting with Acute Lower Respiratory Tract Infections, *Indian J Pediatr* 2011;78(12):1495-7.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12098-011-0491-0>
 23. Hacimustafaoglu M, Çelebi S, Aynacı E, Köksal N, Sınırtaş M, Göral G. Evaluation of RSV frequency in acute bronchiolitis by different methods, *J Pediatr Inf* 2008;2(2):156-61.
 24. Hacimustafaoglu M, Celebi S, Aynaci E et al. The progression of maternal RSV antibodies in the offspring, *Arch Dis Child* 2004;89(1):52-3.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.2002.017780>
 25. Hacimustafaoglu M, Celebi S, Elmas Bozdemir Ş, Özgür T, Özcan İ, Güray A, Çakır D. RSV Frequency in children below two years hospitalized for lower respiratory tract infections, *Turk J Pediatr* 2013;55(2):130-9.
 26. Hafızoğlu T. Klinik olarak alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı konan 0-1 yaş grubundaki hastaların Respiratuvar Sinsityal Virus sıklığının ve klinik özelliklerinin araştırılması, İstanbul (Uzmanlık Tezi) (Tez Danışmanı: Hamilçikan Ş.) (2008).
 27. Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory Syncytial Virus infections in previously healthy working adults, *Clin Infect Dis* 2001;33(6):792-6.
<http://dx.doi.org/10.1086/322657>
 28. Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus, *J Infect Dis* 1991; 163(4):693-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/163.4.693>
 29. Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC et al. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children, *J Infect Dis* 1990;162(6):1283-90.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/162.6.1283>
 30. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children, *N Engl J Med* 2009;360(6):588-98.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0804877>
 31. Hatipoğlu S, Arıca S, Çelik Y, Öztora S, Şevketoğlu E, Erkum T. Alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla hastanemize yatırılan olgularda RSV enfeksiyonu sıklığı ve klinik özellikleri, *Düzce Tıp Fakültesi Derg* 2009;11(1):38-44.
 32. Henderson FW, Collier AM, Clyde WA Jr, Denny FW. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children, *N Engl J Med* 1979; 300(10):530-4.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197903083001004>
 33. Hertz MI, Englund JA, Snover D, Bitterman PB, McGlave PB. Respiratory syncytial virus-induced acute lung injury in adult patients with bone marrow transplants: a clinical approach and review of the literature, *Medicine (Baltimore)* 1989;68(5):269-81.
<http://dx.doi.org/10.1097/00005792-198909000-00002>
 34. 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(8):767-72.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2004.03.010>
 35. Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG et al and

- 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(6):1758-64.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.113.6.1758>
36. Jacobs JD, Foster M, Wan J, Pershad J. 7 % Hypertonic saline in acute bronchiolitis: a randomized controlled trial, *Pediatrics* 2014;133(1):e8-13.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-1646>
 37. Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, Wright PF, Graham BS. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection, *Mod Pathol* 2007;20(1):108-19.
<http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.3800725>
 38. 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(4):405-21.
 39. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, Parrott RH. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine, *Am J Epidemiol* 1969;89(4):422-34.
 40. King JC Jr, Burke AR, Clemens JD et al. Respiratory syncytial virus illnesses in human immunodeficiency virus- and noninfected children, *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(9):733-9.
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199309000-00006>
 41. Kanra G, Tezcan S, Yılmaz G and Turkish National Respiratory Syncytial Virus (RSV) Team. Respiratory syncytial virus epidemiology in Turkey, *Turk J Pediatr* 2005;47(4):303-8.
 42. Kayıran SM, Paloğlu E, Gürakan B. Bronşiyolit tanısıyla izlenen küçük çocuklarda RSV sıklığı, klinik ve laboratuvar özellikleri, *Türk Pediatri Arşivi* 2010;45(3):252-6.
<http://dx.doi.org/10.4274/tpa.45.252>
 43. Langley JM, Smith MB, LeBlanc JC, Joudrey H, Ojah CR, Pianosi P. Racemic epinephrine compared to salbutamol in hospitalized young children with bronchiolitis; a randomized controlled clinical trial [ISRCTN46561076], *BMC Pediatr* 2005; 5(1):7.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-5-7>
 44. Lindgren C, Jing L, Graham B, Grøgaard J, Sundell H. Respiratory syncytial virus infection reinforces reflex apnea in young lambs, *Pediatr Res* 1992;31(4 Pt 1):381-5.
<http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199204000-00015>
 45. 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(9859):2095-128.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
 46. Miller RB, Chavers BM. Respiratory syncytial virus infections in pediatric renal transplant recipients, *Pediatr Nephrol* 1996;10(2):213-5.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF00862085>
 47. Murphy BR, Walsh EE. Formalin-inactivated respiratory syncytial virus vaccine induces antibodies to the fusion glycoprotein that are deficient in fusion-inhibiting activity, *J Clin Microbiol* 1988; 26(8):1595-7.
 48. Müller-Pebody B, Edmunds WJ, Zambon MC, Gay NJ, Crowcroft NS. Contribution of RSV to bronchiolitis and pneumonia-associated hospitalizations in English children, April 1995-March 1998, *Epidemiol Infect* 2002;129(1):99-106.
<http://dx.doi.org/10.1017/S095026880200729X>
 49. Noyola DE, Zuviri-González A, Castro-García JA, Ochoa-Zavala JR Impact of respiratory syncytial virus on hospital admissions in children younger than 3 years of age, *J Infect* 2007;54(2):180-4.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2006.02.004>
 50. O'Donnell DR, McGarvey MJ, Tully JM, Balfour-Lynn IM, Openshaw PJ. Respiratory syncytial virus RNA in cells from the peripheral blood during acute infection, *J Pediatr* 1998;133(2):272-4.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70234-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70234-3)
 51. O'Shea MK, Ryan MA, Hawksworth AW, Alsip BJ, Gray GC. Symptomatic respiratory syncytial virus infection in previously healthy young adults living in a crowded military environment, *Clin Infect Dis* 2005;41(3):311-7.
<http://dx.doi.org/10.1086/431591>
 52. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group, *Pediatrics* 1998;102(3 Pt 1):531-7.
 53. Panayiotou C, Richter J, Koliou M, Kalogirou N, Georgiou E, Christodoulou C. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children in Cyprus during three consecutive winter seasons (2010-2013): age distribution, seasonality and association between prevalent genotypes and disease severity, *Epidemiol Infect* 2014;24:1-6.
<http://dx.doi.org/10.1017/S0950268814000028>
 54. Pecchini R, Berezin NE, Maria C. Incidence and Clinical Characteristics of the Infection by the Respiratory Syncytial Virus in Children Admitted in Santa Casa de São Paulo Hospital, *Braz J Infect*

- Dis* 2008;12(6):476-9.
<http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702008000600006>
55. Peret TC, Hall CB, Schnabel KC, Golub JA, Anderson LJ. Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community, *J Gen Virol* 1998;79(Pt 9):2221-9.
 56. Polack FP, Karron RA. The future of respiratory syncytial virus vaccine development, *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(Suppl 1):65-73.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000108194.71892.95>
 57. Polack FP, Teng MN, Collins PL et al. A role for immune complexes in enhanced respiratory syncytial virus disease, *J Exp Med* 2002;196(6):859-65.
<http://dx.doi.org/10.1084/jem.20020781>
 58. Rayyan M, Naulaers G, Daniels H, Allegaert K, Debeer A, Devlieger H. Characteristics of respiratory syncytial virus-related apnoea in three infants, *Acta Paediatr* 2004;93(6):847-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2004.tb03030.x>
 59. Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis. <http://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-clinical-features-and-diagnosis> (Erişim Tarihi: Mart 2014)
 60. Respiratory syncytial virus infection: Prevention. <http://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-prevention> (Erişim tarihi Mart 2014).
 61. Respiratory syncytial virus infection: Treatment <http://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-treatment> (Erişim tarihi Mart 2014).
 62. Rodriguez WJ, Gruber WC, Groothuis JR, Simoes EA, Rosas AJ, Lepow M, Kramer A, Hemming V. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children, *Pediatrics* 1997;100(6):937-42.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.100.6.937>
 63. Rohwedder A, Keminer O, Forster J, Schneider K, Schneider E, Werchau H. Detection of respiratory syncytial virus RNA in blood of neonates by polymerase chain reaction, *J Med Virol* 1998;54(4):320-7.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9071\(199804\)54:4<320::AID-JMV13>3.0.CO;2-J](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9071(199804)54:4<320::AID-JMV13>3.0.CO;2-J)
 64. Sánchez-Yebra W, Avila-Carrillo JA, Giménez-Sánchez F et al and LRTI Research Group. Viral agents causing lower respiratory tract infections in hospitalized children: evaluation of the Speed-Oligo® RSV assay for the detection of respiratory syncytial virus, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(3):243-50.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10096-011-1300-4>
 65. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996, *JAMA* 1999;282(15):1440-6.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.282.15.1440>
 66. Stensballe LG, Ravn H, Kristensen K, Meakins T, Aaby P, Simoes EA. Seasonal variation of maternally derived respiratory syncytial virus antibodies and association with infant hospitalizations for respiratory syncytial virus, *J Pediatr* 2009;154(2):296-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.07.053>
 67. Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006, *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(1):5-9.
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31822e68e6>
 68. Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. MEDI-493 Study Group, *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(2):110-5.
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199802000-00006>
 69. Tanır G, Tosun Y, Ertan P, Tansuğ N. Viral alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan bebeklerde "Respiratory Sincityal Virus" (RSV) enfeksiyonlarının sıklığı ve klinik özellikleri, *Türkiye Klinikleri Pediatri Derg* 2000;9(2):93-7.
 70. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, *JAMA* 2003;289(2):179-86.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.2.179>
 71. Wald TG, Miller BA, Shult P, Drinka P, Langer L, Gravenstein S. Can respiratory syncytial virus and influenza A be distinguished clinically in institutionalized older persons? *J Am Geriatr Soc* 1995;43(2):170-4.
 72. Walsh EE, Falsey AR, Hennessey PA. Respiratory syncytial and other virus infections in persons with chronic cardiopulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(3):791-5.
<http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9901004>
 73. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in elderly persons, *J Infect Dis* 2004;189(2):233-8.
<http://dx.doi.org/10.1086/380907>

74. Wendt CH, Fox JM, Hertz MI. Paramyxovirus infection in lung transplant recipients, *J Heart Lung Transplant* 1995;14(3):479-85.
75. Whimbey E, Champlin RE, Englund JA et al. Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients, *Bone Marrow Transplant* 1995; 16(3):393-9.
76. Wright PF, Karron RA, Belshe RB et al. Evaluation of a live, cold-passaged, temperature-sensitive, respiratory syncytial virus vaccine candidate in infancy, *J Infect Dis* 2000;182(5):1331-42. <http://dx.doi.org/10.1086/315859>
77. Yılmaz G, Uzel N, Işık N, Baysal SU, Aslan S, Badur S. Viral lower respiratory tract infections in children in İstanbul, Turkey, *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(2):173. <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199902000-00022>
78. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants, *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD006458.