



Dr. Derya Özyörük*

Respiratuvar sinsitiyal virüs (RSV) iki yaşına kadar hemen hemen tüm çocukları enfekte eden çok yaygın ve bulaşıcı bir virüsdür. RSV bebeklerde bronşiyolit ve pnömoni gibi yaşamı tehdit eden şiddetli solunum yolu enfeksiyonlarına yol açar. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ciddi salgınlar yapar. Yüksek riskli pedyatrik popülasyonda (prematüre bebekler, kalp, akciğer sorunlu ve immünitesi baskılanmış olan çocuklar) önemli oranda morbidite ve mortaliteye yol açar. Ayrıca bebeklikte geçirilen RSV ileri yıllarda reaktif hava yolu hastalığı (RAD- reaktif airway disease) gelişimine yol açabilir. Halen şiddetli RSV enfeksiyonunun etkili ilaç tedavisi olmayıp, enfeksiyon kontrolü ve önleme en etkili seçenekler olarak görülmektedir.

İlk olarak 1956 yılında üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren bir şempanzeden izole edilen şempanze nezle ajanı daha sonra virüsün doku kültüründe sinsitiya oluşturma eğiliminden dolayı respiratuvar sinsitiyal virüs (RSV) adını almıştır. RSV, paramiksovirus ailesinden zarflı bir RNA virüsüdür. Başlıca A ve B olmak üzere iki alt grubu ve çok sayıda suşları vardır (1,2).

RSV çok bulaşıcı olup insandan insana temas ya da kontamine eşyalarla bulaşır. Damlacık yoluyla bulaşma oldukça kısıtlıdır. Çünkü virüs aerosol içinde inaktif olmaktadır. Kuluçka süresi birkaç gün ile bir haftadır (1,3). Viral çoğalma bebeklerde ve immünitesi yetersiz kişilerde oldukça fazla ve uzun olup hastaneye yatırılmış bebeklerin virüsü 21 gün boyunca yaydığı gösterilmiştir. Sekretuar ve serum antikorları koruyucu olup, internal viral proteine karşı hücrel immün yanıt enfeksiyonun sonlanmasını sağlar. İmmün yanıt humoral ve hücrel olmakla beraber doğal bağışıklık yetersiz olup reenfeksiyon siktir (1,4).

Epidemiyoloji

İlkl iklimlerde kış mevsiminde tropical iklimde yağmurlu dönemlerde enfeksiyon sık görülür. Klinik şekil coğrafi bölgelere göre farklıdır; bronşiyolit/pnömoni oranı Amerika ve Avrupa'da 3:1 iken Gambiya'da 1:3 tür. Bu

viral etmenler ya da beslenme, sosyoekonomik ve çevresel farklılıklardan ileri gelebilir. Bebeklerin yarısı kış aylarında RSV ile enfekte olur. İki yaşına kadar hemen her çocuk enfeksiyona yakalanarak 24 aya dek %95 seropozitifliğe ulaşır.

RSV'li bebeklerin %2'sinin hastaneye yatırmak gerekir. Bunların beşte biri solunum desteğine gereksinim duyar. Yüzde 1.5'i ölür (2,5,6). Dereli ve arkadaşları iki ay ve iki yaş arası 65 akut bronşiyolitli hastaneye yatan çocukta ve altı ay - sekiz yaş arası üst solunum yolu enfeksiyonlu 35 çocukta RSV seropozitifliğini araştırmışlar ve birinci grupta %29.2, ikinci grupta %11.4 olarak bulmuşlardır (7).

Altı ayın altındaki çocuklarda şiddetli enfeksiyon için risk etmenleri vardır: Bunlar; prematürite, bronkopulmoner displazi, immün yetmezlik ve kardiopulmoner hastalıklardır. Düşük sosyoekonomik durum daha yüksek atak oranına neden olur (8).

Tanı

Başlıca laboratuvar yöntemi respiratuvar sekresyonda virüsün saptanmasına dayanır. Bu testler bebeklerde erişkinlere göre daha duyarlıdır. Çünkü bebeklerde virüs saçılması daha uzun ve yoğundur.

Kültür: Diğer metotlara göre altın standart olup, yüksek oranda sensitif ve spesifiktir. Ancak kullanımı pratik değildir. Çünkü RSV çok hassas olup transport ve kültür ortamında hızla etkisizleşir, yavaş ürer ve bu süre beş günü geçebilir.

Antijen saptama: Bebeklerde en sık olarak immünofloresan testi ve ELISA yöntemleri kullanılır. Sensitivite %75-94 arasındadır. Erişkinde ise nazofaringeal yıkama suyunda viral titre daha az yoğun olduğundan sensitivite biraz daha düşüktür.

Seroloji: Bebeklerde sensitivitesi yüksek testlerin varlığından dolayı pek yaygın kullanımı yoktur. Ancak erişkinde akut enfeksiyonda RSV spesifik IgM yüksekliği ve akut konvelasan dönemde IgG de yükselme tanı koydurucudur.

Reverse transcription-Polymerase chain

reaction (RT-PCR): Nazofaringeal sekresyonda viral RNA saptanmasıdır. %97.5 sensitivitesi vardır (1).

Klinik Belirtiler

RSV enfeksiyonu çocukluk çağında en sık burun akıntısı, öksürük ve ateş ile karakterize üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde görülür. Virüs aynı zamanda krup, otitis media, bronşiyolit ve pnömoniye yol açar. Bronşiyolit ve pnömoni olgularında hastaneye yatış en siktir (3).

Radyografide havalanma fazlalığı, diffüz interstisiyel tutulum, peribronşial kalınlaşma ve kendiliğinden düzelen segmental ateletazi görülür (1).

Küçük yaşlarda geçirilen RSV alt solunum yolu enfeksiyonu ile ileri yaşlarda reaktif hava yolu hastalığı gelişimi arasında bağlantı olduğu bildirilmektedir (4,8). RSV'ye bağlı olarak NANCe sinir uçlarından substans P ve diğer modülatörlerin salınımının inflamatuvar olayı başlattığı bildirilmiştir (9).

Tedavi

Tam bir tedavisi olmayıp destekleyici tedavi uygulanır. **Hipoksiyi önlemek, hidrasyonu düzenlemek, bronkokonstrüksiyonu ve inflamasyonu azaltmak tedavinin ana hatlarını oluşturur.** Bilinen ilaçlar çok etkili olmayıp seçilmiş olgularda uygulanır.

Hastaneye yatırma kriterleri; apne, siyanoz, polipne >60/dk, transkütanöz oksijen satürasyonu >%92-94 olması, altı haftanın altındaki bebekler (santral apne ve beslenme güçlüğü riski nedeniyle), bronkopulmoner displazi kardiyopati ya da düşük sosyoekonomik durum olarak sayılabilir (8).

Ribavirin: Sentetik guanozin nükleozid analogu olup antiviral bir ilaçtır, aerosol şeklinde günde birkaç saat uygulanır. Cochran bu ilacı alan RSV bronşiyolitli hastalarda mortalite ve hastanede yatış süresinde azalma olmadığını bildirmiştir. Ayrıca ilacın uygulama güçlüğü, hastane personeline teratojen etkilerinin olması, kullanımını mekanik ventilasyon gereken yüksek riskli bebekler dışında kısıtlar. RSV tedavisinde, yeni antiviral ajanlar üzerinde çalışılmakta olup (diğer nükleozid analogları, poioxomelataz, antisensedoksiribonükleotid, füzyon inhibitörleri, ve lovastatin) henüz klinik kullanımları yoktur (1,6,8).

RSV İmmünglobülin (RSVIG): Yüz beş

hastada yapılan çalışmada bu ilacı alan ve almayan hastalar arasında hastanede yatma süresi, yoğun bakımda kalma süresi, mekanik ventilasyon süresi, oksijen ihtiyacı ve diğer yan etkiler açısından fark olmadığı bulunmuştur. Akut enfeksiyonda tedavi edici etkisi olmayıp profilaktik kullanımda bir miktar yararlıdır. Profilaktik rejimde sellüler penetrasyonu önleyerek belirtilerin ortaya çıkmasına engel olur. Kemik iliği transplantlı hastalarda respiratuvar yetmezlik gelişmeden önce kombine intravenöz ribavirin ve RSVIG tedavisi verildiğinde mortalite %22, tedavisiz grupta ve yetmezliğin geliştiği ilk 24 saatte tedavi edilenlerde ise %100 olarak bulunmuştur (1, 6).

Diğer yardımcı tedaviler: Antibiyotiklerin ve steroid kullanımının yararı olmadığı gösterilmiştir. Bronkodilatörler akut belirtileri düzeltebilir, ancak hastanede yatan oranına etkisizdir. Serum A vitamini düzeyleri RSV'li çocuklarda düşük bulunmuş, ancak vitamin A tedavisinin bir yararı olmadığı, hastanede kalış süresini uzattığı bildirilmiştir (6). İnterferon alfa kilinik olarak yararlı bulunmamıştır (1).

Profilaksi

RSVIG: Yüksek titrede anti-RSV antikorlu içeren immünglobülin solüsyonunun aylık olarak RSV'nin yaygın olduğu mevsimlerde bebeklerde uygulanması, enfeksiyon sayısı ve hastanede kalış süresini azaltmaktadır. Ancak doğumsal siyanotik kalp hastalığı olup bu solüsyonu alan bebeklerde volem infüzyonuna (15ml/kg) ve onun plazma viskozitesine olan etkisine bağlı ölümlerde artma olmaktadır. Tüm kan ürünlerinde olduğu gibi RSVIG de sistemik reaksiyon, ateş ve kan kaynaklı enfeksiyon riski taşır (1,4,9).

Monoklonal Antikorlar: Palivizumab, RSV profilaksisinde kullanılan rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen IgG monoklonal antikor preparatıdır. Hem A hem de B tipinin respiratuvar epitele füzyonunu engeller ve nötralize eder. Yüksek risk grubundakilere salgın mevsiminde aylık olarak ve IM enjeksiyon şeklinde uygulanılır (4).

IMPact-RSV çalışmasında kronik akciğer hastalığı olan ve olmayan prematürelde palivizumab'ın (15mg/kg) etkinliği ve güvenilirliği araştırılmış ve RSV'ye bağlı hastaneye yatış oranında %55 azalma bulunmuştur. Ayrıca -RSV-RAD ilişkisi nedeniyle- "immünoprofilaksi RAD gelişimini

Kaynaklar

- 1- C.L.Collins, A.J.Pollard. Respiratory Syncytial Virus Infections in children and adults. Journal of Infection. 2002. 10-17.
- 2- P.Pollack, J.R.Groothuis. Development and use of palivizumab (Synagis): a passive immunoprophylactic agent for RSV. J. Infect. Chemother. 2002. 8: 201-206
- 3- Katkı Pediatri dergisi solunum yolu hastalıkları. 1993. cilt: 14. Sayı: 3.
- 4- E.A.F.Simoes, J.R.Groothuis. Respiratory syncytial virus prophylaxis-the story so far. Respiratory Medicine. 2002. Vol. 96. supplement B. S15-S24.
- 5- B.J.Law, X.Carbonell-Estrany, E.A.F.Simoes. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. Respiratory Medicine. 2002. Vol. 96. S1-S7.
- 6- O.Vujovic, J.Mills. Preventive and therapeutic strategies for respiratory syncytial virus infection. Current opinion in pharmacology. 2001. 1: 497-503.

azaltabilir mi?" sorusu gündeme gelmiştir. Buna bağlı olarak 5-9 yıl önce kronik akciğer hastalığı olan ve palivizumab alan 13 çocuk incelenmiş, bu çocukların kontrol grubuna kıyasla daha iyi pulmoner fonksiyonlara sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu grupta daha az atopi ve daha düşük RAD atak olasılığı bulunmuştur.

Bu ön bilgiler ışığında Wenzel ve arkadaşları RSV profilaksisinin RAD riskini azaltmakta yararlı olabileceğini bildirmişlerdir (9). Palivizumab profilaktik kullanımı, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ve Avrupa Tıbbi Ürünler Değerlendirme Temsilciliği (EMA) tarafından önerilmektedir. Ek olarak Amerikan Pediatri Akademisi palivizumab'ın profilaktik kullanım kriterlerini aynı çalışmaya göre belirlemiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Amerikan Pediatri Akademisi tarafından palivizumab profilaksisinde önerilen kriterler (4).

- Kronik akciğer hastalığı olan 2 yaşın altındaki çocuklar.
- 29 haftanın altında doğan ve RSV mevsimi başladığında ilk 12 ay içinde olan bebekler.
- 29-32 hafta arası doğan ve RSV mevsimi başladığında ilk 6 ayında olan bebekler.
- 32-35 hafta arası doğan ve RSV mevsimi başladığında ilk 6 ayında olan ve kreşe ya da okula giden kardeşleri olan bebekler (4).

Aşılar

Global dağılım, enfeksiyonun yaygın oluşu, morbidite ve mortalitesi RSV'yi aşılama yoluyla önlenmesi gereken bir hastalık yapar. Ancak RSV aşısının geliştirilmesinde bir takım zorluklar vardır. Aşının değişik antijenik suşlara karşı koruma sağlaması gerekir. Yenidoğan ve küçük bebekler en önemli risk grupları olup etkili bir immün yanıt geliştiremezler. Çünkü immün sistemleri immatürdür. Ayrıca mevcut hayvan modellerinin kısıtlılığı da aşı gelişimini engeller (1).

Geçmişte RSV aşısı ile ilgili olumsuz deneyimler de aşı gelişimini engellemiştir. 1960'da formalinle inaktive edilmiş aşı ile hastaneye yatış oranları %80 artmış ve aşırı alan iki bebek ölmüştür. Bu klinik yanıtın nedeni tam olarak anlaşılabilmiş olmakla birlikte, aşının yeterli nötralizan antikor üretmediği ve immün sistemin sokak virüsüne duyarlı hale geldiği bildirilmiştir.

Bu aşının doğal enfeksiyondakinin aksine

tip 2 yardımcı T hücrelerinin (Th2) sitokin üretimini artırdığı, sitotoksik T lenfositleri ve eozinofilik pulmoner infiltratı az indüklediği diğer bir hipotezdir (6).

Kızamık, kabakulak ve kızamıkçıkta olduğu gibi canlı atenué RSV aşısı geliştirilmiştir. İntranazal uygulanan bu aşının, ilk denemelerde ilk aşısındaki sorunlar yaşanmasa da virüsün aşılı olanlardan aşısız olanlara yayıldığı ve zayıf immünojeni olduğu bulunmuştur. Daha stabil aşılar (soğuk pasajlı ısıya duyarlı mutantlarla) geliştirilmekte ve bunların klinik deneme sonuçları beklenmektedir (6).

Bir diğer aşı RSV genomunun cDNA kopyalarından geliştirilmektedir. Genetik mühendisliği RSV ve diğer paramikrovirüslerin alt grup proteinlerini ve hatta immünomodülatör molekülleri üreten atenué, stabil viral aşılardan gelişimi için umut vermektedir. RSV'nin immünojenik F ve G genlerini üreten canlı viral vektörlerle (vaccinia virüs, modified vaccinia virus Ankara ve adenovirus) ön-klinik çalışmalar yapılmaktadır. Ancak güvenlik ve immünite problemleri mevcuttur (1).

Subünit aşılar; saf F ve G viral glikoproteinleri içeren ve nötralizan-koruyucu antikor oluşumunu sağlayan potansiyel aşı adaylarıdır. Bu aşılar küçük bebekler ve rodentlerde çok immünojenik olmayıp daha büyük çocuklar ve erişkinler için güvenli ve immünojenik görünmektedir. Özellikle çok şiddetli hastalık riski taşıyan kistik fibrozis, bronkopulmoner displazi, astımlı çocuklar ve çok yaşlılarda uygun olabilirler. Aşılamadan sonra şiddetli hastalık gelişimi riskini azaltmak amacıyla farklı subünit aşıları ve adjuvanların geliştirilmesine yönelik çalışmalara devam edilmektedir (1,6).

Sonuç

RSV erken çocukluk çağında, kardiyopulmoner hastalığı olanlarda ve immünitesi baskılanmış bireylerde ve yaşlılarda başlıca morbidite sebebidir. Popülasyonun geri kalan bölümü içinde tekrarlayıcı üst solunum yolu enfeksiyonlarıyla problem olmaktadır. Yüksek risk gruplarında hastaneye yatış oldukça sık ve spesifik tedaviler yüz güldürücü değildir. Bu nedenle farmakolojik ve nonfarmakolojik prafilaktik önlemler daha önem kazanmaktadır.

7- Dereli D, Ertem E, Serter D, Sadiment M, Coker M, Tanac R. Detection of respiratory syncytial virus in children in the 1993-94 winter season in Izmir, Turkey, by two diagnostic methods. APMIS 1994; Nov;102(11):877-80.

8- Y.Aujard, B.Fauroux. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in infants. Respiratory Medicine. 2002 Vol 96 Supplement B S9-S14.

9- G.Piedimonte. The association between respiratory syncytial virus infection and reactive airway disease. Respiratory Medicine. Vol 96. Supplement B. S25.