

Respiratuar sinsisyal virus enfeksiyonu ve riskli bebeklerde palivizumab profilaksisi

Mehmet Yalaz, Nilgün Kültürsay*

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü

*İletişim: nilgunkultursay@gmail.com

SUMMARY: Yalaz M, Kültürsay N. (Department of Pediatrics, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey). Respiratory syncytial virus infection and palivizumab prophylaxis for high-risk infants. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2014; 57: 200-213.

Respiratory syncytial virus (RSV) can cause serious infections in infancy and early childhood, especially during the winter in northern hemisphere temperate climate zones, and therefore also in our country. It may even lead to death in high-risk groups. Unfortunately, there is no safe and effective vaccine prophylaxis. RSV incidence in patients below two years of age hospitalized due to lower respiratory tract infection is reported as 30-38% in our country. The simple and low-cost method of RSV prophylaxis is proper hand hygiene and prevention of contact. Preventive measures include avoidance of crowds in season, avoidance of passive smoking, good hygiene control in day care centers, frequent hand washing, and application of this information and behavior in families with small children. Palivizumab, a monoclonal antibody against RSV, offers an effective and safe prophylaxis in decreasing the severity of disease and prevention of hospitalization in preterms, preterms with chronic lung disease, and infants with hemodynamically significant heart disease. It may also decrease the risk of long-term recurrent wheezing attacks. Palivizumab is applied as monthly intramuscular injections in season, but discussions are ongoing due to its high cost. The reasons to limit its use in other high-risk groups (such as immune deficiency, neuromuscular disease, Down syndrome) are lack of effect in reducing mortality, the only very recent evidence accumulation in these groups, and discussions about the high cost. Development of a new safe RSV vaccine may decrease the global incidence and severity of RSV infection.

Kew words: respiratory syncytial virus, preterm, bronchiolitis, prophylaxis, palivizumab.

ÖZET: Bebeklik ve erken çocukluk döneminde alt solunum yolu enfeksiyonlarının önemli nedeni olan respiratuar sinsisyal virus (RSV) ülkemizin de bulunduğu kuzey yarıküredeki ılıman iklim kuşağında kış mevsiminde riskli gruplarda ölümlle sonuçlanabilen ağır enfeksiyonlar yaratmakta ancak halen geliştirilmiş etkin bir aşı ile korunulamamaktadır. Ülkemizde iki yaşından küçük hastane yatışına yol açan alt solunum yolu enfeksiyonlarında RSV sıklığı %30-38 olarak saptanmaktadır. RSV riskini azaltan en basit ve ucuz yöntem iyi el hijyeni ve temasın önlenmesidir. Kalabalıktan kaçınmak, pasif sigara içişini önlemek, kreş, yuva gibi ortamlarda hijyen kontrolüne dikkat etmek, sık sık el yıkamak ve bu bilgiyi ve alışkanlıkları küçük çocuğu olan ailelere özellikle yerleştirmek önemlidir. Palivizumab prematüre, prematürelğe bağlı kronik akciğer hastalığı ve konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde RSV enfeksiyonunun şiddetini hastaneye yatırma gereksinimi azaltmada etkili ve güvenilir bir monoklonal antikordur ve RSV mevsiminde aylık intramusküler uygulamalar önerilir. Uzun sürede reaktif hava yolu hastalığı riskini de azaltabildiği ileri sürülmektedir. Ancak maliyeti tartışılmaktadır. İmmün yetmezlik, nöromusküler hastalık, Down sendromu gibi ek hasta gruplarında kullanımını sınırlayan nedenler mortalite oranını azaltmaması, yeterli sayıda hasta üzerinde kanıt birikiminin yeni yeni tamamlanması ve yine yüksek maliyet tartışmalarıdır. Yeni RSV aşısının geliştirilmesi hastalığın küresel insidansını ve şiddetini azaltacaktır.

Anahtar kelimeler: respiratuar sinsisyal virus, prematüre, bronşiolit, profilaksi, palivizumab.

Bebeklik ve erken çocukluk döneminde alt solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli nedeni olan respiratuar sinsisyal virus (RSV) dünyada yaygın olarak bulunmaktadır ve son derece bulaşıcıdır. Çocukların yaklaşık üçte ikisinde, yaşamlarının ilk yılında RSV enfeksiyonu ortaya çıkmakta ve iki yaşına kadar neredeyse %100'ü enfekte olmaktadır. Solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle ölüme yol açan üç önemli ajan (RSV, *Streptococcus pneumoniae*, ve *Haemophilus influenzae*) içinde aşısı olmayan tek patojendir.¹ Son yıllarda prematüre bebeklerin yukarıdaki ajanları da içeren rutin aşılama programlarının yanı sıra yenidoğan ünitesinden taburculukları öncesinde bebekle yakın temasta olan, özellikle anne ve baba için koza stratejisi adı altında influenza ve boğmaca aşılarının yapılması da önerilmektedir.² Ancak halen aşısı bulunmayan RSV enfeksiyonu bu bebekler için önemli sorun yaratmaya devam etmektedir.

Genel özellikler

1950'li yıllarda şempanzelerde nezle ve soğuk algınlığı semptomları yapan ajan olarak saptanıp "Şempanze nezle ajanı" (CCA) adı verildi.³ Daha sonra alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) olan çocuklarda saptanıp doku kültüründeki sinsisyal özellikleri ve klinik özellikleri nedeniyle virusun adı RSV olarak değiştirildi.

RSV, özellikle etkili bir şekilde salgısal IgA üretmeyen küçük çocuklarda solunum sistemindeki yüzeysel hücreler için tropiktir. Doku tropizminin sonucu olarak, konakçı immünitesinin etkinliği azalmakta ve bebekler RSV'nin neden olduğu yineleyen enfeksiyon tekrarına karşı duyarlı olmaktadır.

RSV fazla sitopatik ve hücrede invazif değildir. Solunum sistemi epitel hücrelerinde enfeksiyon yapar. Replikasyon döngüsü 30-48 saat olarak diğer viral ajanlara göre rölatif olarak uzundur. Antijenik değişkenlikleri ise sadece iki tanedir: A ve B. Buna rağmen dünyada çok yaygın ve tekrarlayıcı enfeksiyonlara yol açar.⁴

Paramiksovirus ailesine ait kılıflı, tek iplikli, negatif polariteli RNA virusudur. Viral genom, 15.000 nükleotidden oluşmakta ve 10 viral proteini kodlamaktadır. Bu genom, fosfoprotein (P) ve büyük polimeraz alt-ünitesi (L) ile birlikte RNA replikasyonu için en az üniteyi oluşturan nükleokapsid (N) proteiniyle sıkıca

kapsüllenmektedir (Şekil 1). M ve M2 olarak kodlanan matriks proteinlerini içermektedir. Yüzeyindeki bağlantı (G) proteinleri virusun konak hücrelere yapışmasını sağlar. Yüzeydeki füzyon (F) proteinleri viral kılıfın konak hücreyle füzyonunu kolaylaştırarak, virusun hücre içine girmesini ve sinsisyum oluşturmalarını sağlar.⁵

Küçük hidrofobik (SH) protein, RSV'nin hastalığa neden olması için şart değildir; ancak bu protein olmadığında, virusun üst solunum yolunda replike olma yeteneği on kat azalmaktadır. TNF- α 'nın inhibisyonu yoluyla apoptozu ve konakçı hücre ölümünü geciktirerek viral replikasyonu artırır. Benzer şekilde yapısal olmayan iki protein NS 1 ve NS2 de, interferon alfa (IFN- α), IFN- β ve IFN- γ blokajı sağlayarak enfekte olmuş hücrenin sağkalım süresini uzatmakta ve dolayısıyla yeni virüs oluşumunu arttırmakta ve konakçı immün yanıtından kaçışta rol oynamaktadır.⁶

Günümüzdeki terapötik ajanlar L ve F proteinlerine karşı geliştirilmiştir. Antiviral ilaç ribavirin, L nükleokapsid proteini ile antigenoma dahil olmakta ve bu da letal mutasyonlara neden olmaktadır. Palivizumab ve motavizumab gibi monoklonal antikorlar, RSV immünoglobülini gibi poliklonal antikorlar F proteinine bağlanmakta ve RSV'nin konakçı hücreyle füzyon oluşturmalarını önlemektedir. Negatif polariteli RNA genom ve G proteinin ise gelecekteki terapötik yaklaşımlar ve RSV aşıları için potansiyel bir hedef olduğu kabul edilmektedir.^{4,5}

İmmün yanıt: Çeşitli doğal ve adaptif konakçı faktörleri, RSV'ye karşı savunma açısından önemlidir.

Doğal immün yanıt: Pulmoner surfaktan, doğal akciğer savunmasının ilk hattıdır; in vitro surfaktan proteini (SP) A'nın, F proteinini tanıyıp bu proteine bağlanarak RSV'yi nötralize ettiği gösterilmiştir. Solunum sistemi epitel hücreleri, RSV patolojisinde gözlenen erken ve yaygın nötrofil toplanması için önemli olan interlökin-8'i (IL-8) üretmektedir. Makrofajlar pek çok enflamatuar sitokin salgılayarak ve lenfositler, nötrofiller, doğal katil hücreler ve muhtemelen eozinofillerin aktivasyonuna ve enfeksiyon bölgesine toplanmasına neden olarak

enfeksiyona yanıt vermektedir. Önceki yıllarda üretilip daha sonra üretimi durdurulmuş olan formalinle inaktive edilmiş RSV aşısı yapılan bebeklerde daha sonra RSV ile karşılaşıldığında mortalite ve morbiditenin arttığı ve ölen bebeklerde postmortem incelemelerde masif pulmoner eozinofil infiltratları olduğu izlenmekle birlikte vahşi tip RSV enfeksiyonlarında akciğerlerde eozinofil saptanamamıştır ve bu nedenle rolleri yeterince açık değildir.⁶

Adaptif immün yanıt: Hümorale immün yanıtın RSV enfeksiyonuna karşı koruma sağladığı ve aynı zamanda terapötik olarak uygulanan anti-F protein antikorunun işlev görmesine aracılık eden mekanizma olduğu gösterilmiştir. RSV mevsiminin hemen başında doğan bebeklerde umbilikal kordon RSV koruyucu antikor titreleri düşük ve ilk altı aydaki ciddi enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatırma riski daha fazladır.⁷ Ayrıca bu bebeklerde düşük kordon antikor düzeyleri ile tekrarlayan hışıltı nedeniyle hastaneye yatırma riski de artmıştır.⁸ Ancak RSV antikorlarının yarılanma ömrünün 20-26 gün olarak kısa olması nedeniyle RSV'ye karşı uzun süreli bir koruma sağlamamaktadır. Bu da enfeksiyonun aynı sezonda bile tekrarlayabilmesine neden olmaktadır. Altı aydan küçük bebekler aneden geçen antikorların hızla azalması yanında RSV'ye özel IgM ve IgA antikor yanıtını da yeterli veremedikleri için daha büyük risk altındadır. Bu nedenle bu yaş grubunda serolojik testler de yeterli tanısala değere ulaşamayabilir.⁹ Hücresele immünite viral temizlenmeyi sağladığından hücresele immünitesi yetersiz hastalar aylar boyunca virus yayabilir.

Yüksek riskli bebekler

RSV enfeksiyonu için yüksek riskli bebeklerin sağlıklı bebeklere göre RSV enfeksiyonuna yakalanma olasılığı daha fazla değildir, ancak ciddi RSV hastalığı geçirme riski artmıştır.^{10,11}

Konakçıya ait anatomik ve genetik risk faktörleri: Konakçı immün yetersizliği, çok küçük ve çok yaşlı hastalar ciddi hastalık açısından daha büyük bir risk taşımaktadır. Özellikle RSV mevsimi başında altı aydan küçük olan bebeklerde hastalık daha ağır gider. Küçük hava yolları mukus tıkaçlarla hızla bloke olabildiğinden ve hava akımına daha yüksek dirençli olduğundan çok küçük bebekler anatomik olarak ağır hastalık açısından dezavantajlı durumdadır. Düşük doğum ağırlığı ve çok düşük doğum ağırlığı bronşiolite bağlı ölüm riskini arttırmada bağımsız faktördür.¹² Aynı zamanda konjenital kalp hastalığı (KKH), bronkopulmoner displazi

(BPD) gibi akciğer sorunları ve konakçıdaki immün yanıtı etkileyen sitokinlere ait genetik polimorfizmler RSV patolojisini olumsuz etkileyebilir.^{13,14} Nöromusküler hastalıklar, KKH olsun veya olmasın Down sendromlu çocuklar, konjenital veya kazanılmış immün defektli hastalar özellikle yüksek risk grubu olarak ağır enfeksiyon adayıdır.^{15,16}

Çevresel risk faktörleri: Ailede atopi öyküsü, kısa anne sütü ile beslenme süresi, fetal veya postnatal dönemde sigara ve toksik ürünleri ile karşılaşma, kalabalık ev ortamı, kreşe gitmek, 1-5 yaş arası kardeşi olmak ve kardeşlerin kreşe gitmesi de çevresel risk faktörleri olarak önem kazanmaktadır. Anne sütü ile beslenmenin ilk yıldaki bronşiolite bağlı hastaneye yatırılma sıklığını azaltıcı etkisi gösterilmiştir.¹⁷

Ancak dört yıllık geniş bir prospektif çalışmanın lojistik regresyon analizlerinde sadece prematüre doğmanın ve kronolojik olarak küçük yaşta olmanın ağır RSV enfeksiyonu ile anlamlı ilişkili bulunduğu saptanmıştır.¹⁸

Beş yıllık prospektif olarak 24 aydan küçük bebeklerde yapılan CDC destekli geniş bir çalışmada laboratuvar olarak kanıtlanmış RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatan bebeklerde genel sıklığın 5.2/1000 olduğu, yaşa göre dağılımda en büyük grubu yaşı bir aydan küçük bebeklerin (25.9/1000) oluşturduğu saptanmıştır. Hastaneye yatırılan bebeklerin % 44'ü iki ayın altında olup (17.9/1000) çoğunun (%79) önceden sağlıklı olduğu görülmüştür. RSV nedeniyle hastaneye yatırılan bebekler içinde 30 haftadan erken doğan bebeklerin oranı sadece %3 iken; zamanında doğan bebeklere (5.5/1000) göre yatış oranlarının üç kat fazla olduğu (18.9/1000), 37 haftadan küçük bebeklerin hastaneye yatış oranlarının ise (4.6/1000) zamanında doğan bebeklerle benzer olduğu saptanmıştır. Bu çalışma aslında RSV'den korunmada sadece risk altındaki gruplarla değil, çok geniş bir grupla karşılaştığımızı, genel enfeksiyon kontrol ve hijyen önlemlerinin çok önemli olduğu ve bu küçük bebekleri koruyabilecek RSV aşısının ve aşılama stratejilerinin geliştirilmesi gerektiğini de göstermiştir.¹⁹

Bulaş şekli

Çok bulaşıcı olan RSV'nin el üzerindeki yaşam süresi genellikle bir saatten azdır. Bulaş şekli öksürük, aksırıkla yani damlacık yolu ile altı saati ya da sert ve gözeneksiz yüzeylerde, giysi ve steteskoplarda yaşam süresinin yedi

saati bulması nedeniyle kontakt yoluyla olur.²⁰ Nozokomiyal yayım da sıktır. Göz ve burundan giriş ertesinde inkübasyon süresi 2-8 gündür. Bebekler 3-4 haftaya kadar bulaştırıcı kalabilir.

Epidemiyolojisi

RSV mevsiminin şiddeti, başlama, tepe aktivite ve sonlanma zamanı önceden kesin olarak belirlenememektedir. RSV sezonu coğrafi özelliklere göre dünyada farklı zamanlarda görülmektedir; ayrıca aynı coğrafi bölgede de her yıl farklılıklar gösterebilir. Ekvator bölgesinde tüm yıl boyunca devam eder ve yağış mevsiminde sıklığı artar. Ülkemizin de bulunduğu kuzey yarımküredeki ılıman iklim kuşağında yıllık epidemiler, sonbahar ile ilkbahar arasında oluşur, kış ortasında zirve yapar. Bu kuşakta RSV sezonunun başlama zamanı Kasım-Aralık, tepe aktivitesi Ocak-Şubat, sonlanması Mart-Nisan aylarıdır. Salgınlara süresi bölgesel ve dönemsel farklılık göstermekle birlikte, 5-6 ay devam etmektedir. Mevsimin başlangıcı, antijenin belirlenmesiyle elde edilen ortalama pozitif örnek oranının yüzde 10'dan yüksek olduğu birbirini izleyen iki haftanın ilki olarak tanımlanmaktadır.

Kanra ve arkadaşlarının²¹ 2000-2002 yıllarında yaptığı çok merkezli çalışmada ASYE nedeniyle hastaneye başvuran riskli olgularda (gebelik yaşı 35 haftadan ve başvuruda altı aydan küçük veya BPD tanılı ve son altı ayda tedavi gerektiren ve başvuruda 24 aydan küçük veya KKH olan) toplam 332 hastada alınan nazofarengeal örneklerde RSV %29.5 oranında bulunmuştur. Ayrıca, mevsimsel olarak soğuk mevsimde ve özellikle Ocak-Nisan aylarında olguların toplandığı gösterilmiştir.

Hacımustafaoğlu ve arkadaşları²² 2010-2011 yıllarında Bursa merkezde iki yaşından küçük ASYE nedeniyle hastaneye yatırılmaları gereken 671 hastadan 254'ünde (% 37.9) RSV pozitifliği saptamıştır. Olguların %38.3'ünün yaşları 0-3 ay arasında olduğu görülmüş, akut bronşiolit olgularının %41'i, pnömoni olgularının %34'ünün RSV tanılı olduğu saptanmıştır. RSV olgularının %59.5'i bronşiolit, %40.5'i pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılmıştır. En fazla RSV hospitalizasyonu Aralık ve Nisan arasında, tepe noktası olguların %49'unun görüldüğü Şubat ayında olmakla birlikte Eylül ve Haziran arasında RSV olguları saptanmıştır.

Türk Neonatoloji Derneği (TND) Ulusal Çok Merkezli Çalışması'nda Mayıs 2008-Aralık 2010 arasında 32 merkezde hastaneye ASYE ile

başvuran veya yatırılan iki yaştan küçük ve daha önce RSV monoklonal antikor palivizumab profilaksisi almamış bebeklerde nazofarengeal sürüntü veya aspiratta "RSV Respistrip Test" ile yapılan çalışmada 3464 olgunun 585'inde (%16.9) RSV pozitif saptanmıştır. RSV mevsimi tepe noktası ilk yılda Ocak 2009, sonraki yılda Mart 2010 olarak tespit edilmiştir. En sık pozitiflik 0-3 aylık bebeklerde iken, en yüksek RSV pozitif vaka sayısı Karadeniz Bölgesinde (%21.9) olduğu görülmüştür. Meteorolojik değerler ile ilişki arandığında tüm coğrafi bölgeler için RSV sıklığının yağış miktarı ve nem oranı ile doğru orantılı ve hava sıcaklığı ile ters orantılı olduğu izlenmiştir.²³

Klinik bulgular

RSV tüm yaşlarda akut üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) ve bronşiolit ve pnömoni şeklinde ASYE'ye neden olur. Bir yaşa kadar bebeklerin %65'i ve iki yaşına kadar ise neredeyse tamamı en az bir kez, yarısı da iki kez RSV'ye bağlı enfeksiyon geçirir. Kalıcı bağışıklık gelişmez, reenfeksiyon sıktır. ASYE olguların %20-40 oranında görülürken, hastaneye yatışı gerektiren ciddi enfeksiyon oranı ise %1-2'dir. ABD'de hastaneye yatan bronşiolitli olgularda etiolojide %50-60 RSV olup ve RSV bronşiolit mortalite oranı %1.5-8 olarak saptanmıştır. RSV bronşioliti diğer viral ajanlara bağlı RSV bronşiolitlerinden çok daha ağır gidiş gösterir. Bir yaşına kadar olan bebeklerde en önemli viral kaynaklı ölüm nedenidir. Her yıl beş yaşın altında 3.4-4.3 milyon çocukta RSV ilişkili ASYE gelişir ve beş yaşın altında RSV ilişkili mortalite yılda 66.000-199.000 (%99'u gelişmekte olan ülkelerde) olarak bildirilmektedir.²⁴ Ayrıca bebeklik döneminde RSV bronşioliti nedeniyle hastane yatışı halinde yedi yaşında astım ortaya çıkma olasılığı on kat, herhangi alerjik duyarlılanma ortaya çıkma olasılığının iki kat arttığı belirtilmiştir.²⁵

RSV'ye bağlı ÜSYE'de burun akıntısı, hafif ateş, sıklıkla otitis media görülür; 7-12 günde iyileşir. ASYE (bronşiolit, pnömoni) hastalarında öksürük, hışıltı, dispne, ağır takipne, hipoksi, solunum yetmezliği ve apne görülür; ince raller sıklıkla duyulur.²⁶ ASYE klinik bulguları zamanında ve prematüre doğan bebeklerde farklı olmamakla birlikte prematürelere apne sıklığı %4.9-37.5 olarak bildirilmektedir.²⁷

Tanı, üç kriterin saptanmasına dayanmaktadır: çocuğun yaşı (sıklıkla ilk bir yaştır), RSV sezonunda olunması ve tipik klinik bulguların varlığı.²⁶

Akciğer grafisi incelemesi bronşiolit olgularında gerekli değildir, ancak çizgisel işaretler, atelektazi ve hava tutuluşu bulguları tipiktir. Atelektaziler nedeniyle klinik diğer RSV dışı viral etiyolojili ASYE olgularından daha ağırdır.²⁸

Tanı

Virüs izolasyonu: Altın standart olmakla birlikte doku kültürünün geç (ortalama yedi gün) sonuçlanması, deneyimli ekip ve özel virolojik laboratuvar gerektirmesi nedeniyle rutin kullanılması güçtür.²⁷

Antijen tarama: Enzim immunoassay (ELISA) veya immünflöresans (IF) ile antijen saptama canlı olmayan kalıntıları da gösterir; ancak 20 dakika kadar kısa sürede sonuç verebilir. Taze örnekte duyarlılık %91, özgünlük % 96, dondurulmuş örnekte duyarlılık %87, özgünlük %90 olarak yüksektir.²⁷

Genom saptama: In situ hibridizasyon ve polimeraz zincir reaksiyonu (%100 duyarlı) da sıklıkla kullanılmaktadır.²⁷

Serolojik tanı: Dolaylı bir yöntemdir. Kompleman fiksasyonu, immünflöresans, enzim immunoassay veya seronötralizasyon çalışılabilir. Ancak IgM antikorları özellikle altı aydan küçük bebeklerde geç yanıt ve yalancı yüksek kalma nedeniyle güvenilir değildir. IgG antikorları 1-2 hafta aralıklı alınan iki örnekte 2-4 kat artış arandığı için zaman kaybına yol açar. Keza bebeklerde yeterli yanıt alınamamaktadır.²⁹

Tedavi

Klinik tedavi amaçları solunum sıkıntısını hafifletmek, oksijenasyonu düzeltmek, hava yolu obstrüksiyonunu yenmek, mukosilyer temizliği arttırmak ve çocuğu normal solunum

durumuna döndürmek şeklindedir. Avrupa Solunum Derneği (ERS) Çalışma Grubu, 2009 yılı sonlarında, bronşiolit de dahil olmak üzere, yalnızca çocuklarda görülen solunum sistemi hastalıklarının tedavisine ilişkin kılavuz yayımlamıştır.³⁰ Yaygın olarak kullanılan bronkodilatatör, sistemik ve inhale steroid, lökotrien antagonistleri, monoklonal antikorların rutin tedavide yerinin olmadığı, antibiyotik ve antiviral ajanların, göğüs fizyoterapisinin kullanılmaması gerektiği ifade edilmiştir. Antiviral tedavi immün eksikliği olan erişkin hastalarda kullanılabilir. Hipertonik serum fizyolojikle yeni araştırmalar yapılabileceği ifade edilmiştir.³¹ Palivizumabın da tedavide yeri olmadığı gösterilmiştir.³⁰

Sağlık sistemine yükü

RSV'li bebeklerin sağlık yükü, aile yaşam kalitesinde ciddi kayıplarla da izlenir. Yapılan klinik ve projeksiyon çalışmalarında her 100 hasta için aile hekimi muayenesi ardından 60 acil servise yönlendirme, 10 hastaneye yatış ve üç yoğun bakım yatışı gerçekleşmektedir. RSV epidemisinde hastanede aşırı yüklenme, kalabalık nedeniyle izolasyon olamayışı, ikincil enfeksiyon riski, hastane masraflarının yüksekliği, anne babanın işten kalması, finans problemleri ortaya çıkar. RSV'nin kardeşlere bulaşması ile aile epidemisi gelişebilir. RSV'li bebeği sıklıkla büyükanne ve dede baktığı için ve RSV yaşlılarda influenza virüsü gibi tehlikeli olduğu için ciddi sorunlar çıkabilir. Etkin tedavi yokluğu nedeniyle ailede üzüntü yaratır ve yararsız da olsa tekrarlayan doktor kontrolleri yapılır. ASYE varlığında bebekte nebulizatör tedavisine uyum sorunları, tüm aile için "uykusuz geceler" ve ayrıca tekrarlayan hışıltı ve alevlenmeler (ekzaserbasyonlar) aileyi

Tablo I: Türk Neonatoloji Derneği 2014 palivizumab uygulama önerileri⁶⁶

Durum	RSV sezonu başlangıcında kronolojik yaş	
	<12 ay	12-24ay
Prematüre <29hafta	Profilaksi uygula	Hayır
Doğum ağırlığı <1000g	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= (Kronik Akciğer Hastalığı) <32hafta>28 gün>%21 O2 gereksinimi

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

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

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

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

çok ciddi olarak etkiler. RSV profilaksisi maliyet yarar hesaplarında bütün bu olumsuzlukların da hesaba katılması gerekir.³²⁻³⁴

Uzun dönem etkileri

Erken dönemde geçirilen akut ağır viral enfeksiyonlar akciğer gelişimini olumsuz etkiler. Yenidoğan fare modelinde, RSV Th-2 fenotipik hava yolu yanıtı oluşturur ve daha fazla enflamatuvar ve allerjik yanıt gelişir. Yaş büyüdükçe yanıt Th-1 tipine döner ve koruyucu immunité gelişir. Bu nedenle ilk RSV hastalığı ne kadar geç geçirilirse o kadar iyidir.³⁵

Toplumsal ya da nozokomiyal RSV, human metapneumovirus (hMPV) ASYE geçiren bebeklerde RSV pozitif grupta düzeltilmiş bir yaşta daha fazla persistan hava yolu direnci ve akciğer fonksiyon kaybı izlenmiştir.³⁶

Bronşiolit geçiren bebeklerin %14-40'ı adolesan döneminde astmatik, %16-30'u ağır astmatik olmaktadır.³⁷ Stein ve arkadaşları³⁸ ilk üç yaşta RSV enfeksiyonu ile 11 yaşına kadar tekrarlayan hışıltı olacağını bildirmiştir. Çok yeni bir sistematik metanalizde ilk üç yaşta RSV nedeniyle hastaneye yatırılan bebeklerde tekrarlayan hışıltı ve astma riskinin yaşla birlikte azalmakla birlikte ciddi bir artma (OR: 3.84; 95% CI: 3.23-4.58) gösterdiği belirtilmiştir.³⁹

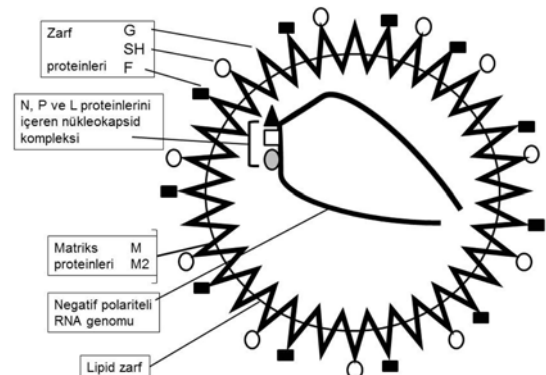
Bütün bebeklerin izlendiği bir North Carolina kohortunda 32 haftadan büyük 72602 bebekte ilk yıl içinde tıbbi tanı alan RSV veya diğer ajanlara bağlı ASYE geçirerek hastaneye yatanlarda ve özellikle de dört günden uzun hastanede yatan veya mekanik ventilasyon tedavisi uygulananlarda, hekim tanı ASYE geçirmeyenlere veya ayaktan tanı ve tedavi alan ASYE hastalarına göre tekrarlayan hışıltı çok daha yüksek oranda bulunmuştur. Bu ilişki sadece RSV ile saptanmış, diğer ajanlarla geçirilen enfeksiyonlarda ise ASYE ile tekrarlayan hışıltı ilişkisi bulunmamıştır. RSV geçirenlerde hışıltı beş yaşa kadar insidansı azalmakla birlikte devam etmiştir. Hastaneye yatırılma ve özellikle de uzayan yatırma süresi yani hastalık ağırlığı önemli risk faktörü olarak saptanmış, prematürite ve BPD neonatal dönem oksijen ihtiyacı bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.⁴⁰

RSV enfeksiyonları, tekrarlayan hışıltı ve astma arasındaki neden sonuç ilişkisi halen önemli bir araştırma konusudur. Eğer prematüre bebeklerde ağır RSV enfeksiyonu monoklonal palivizumab uygulaması ile tekrarlayan hışıltı

sıklığının azaltılabilmesi sağlanırsa arada neden sonuç ilişkisinin olabileceği düşünülebilir. Ama genetik bir predispozisyon nedeniyle hem ağır RSV bronşiolitine, hem de tekrarlayan hışıltıya yatkınlık geliyorsa bu sıklık azaltılamayacaktır. Simoes ve arkadaşları⁴¹ tarafından palivizumab uygulanan bebeklerde tekrarlayan hışıltı sıklığının azaldığı gösterilmiştir. Blanken ve arkadaşları⁴² tarafından 33-35 gebelik haftasında doğan prematüre bebeklere en fazla beş enjeksiyon palivizumab veya plasebo yapılarak ilk yılda aile kayıtlarına göre hışıltılı gün sayısı kayıtları karşılaştırılmıştır. Palivizumab yapılan grupta RSV tanı ASYE nedeniyle hastaneye yatırılma ve hastaneye yatmasa da hekim kontrolü gereken RSV enfeksiyonu geçirme sıklığı %80 azalmıştır. Palivizumab ilk yaşta hışıltı sıklığını ve süresini azaltmıştır. Hem atopik hem atopik olmayan grupta benzer etki saptanmıştır.⁴² Benzer şekilde 33-35 haftalık geç prematüre grupta palivizumab etkisi ile üç yaşına kadar tekrarlayan hışıltı sıklığının azaldığı da çok yeni bir çalışmada Yoshihara ve arkadaşları⁴³ tarafından bildirilmiştir.

RSV ile oluşan akciğer epitel zedelenmesi ve yerel immünolojik değişiklikler (remodeling), virus ve uyarılara hava yolu hiperreaktivitesi ve tekrarlayan hışıltı nedenidir. Bundan IL-10 ve IL-10 dışı diğer mekanizmalar sorumlu olabilir.⁴²

Son yıllarda RSV'nin hava yolu nöral kontroluna etkisi ile bu uzun süreli etkiyi geliştirdiği ileri sürülmektedir. Bronş epitel zedelenmesi ile duyuşal sinir uyarılmasıyla Substance P (bir pro-enflamatuvar nöropeptid) salınımı ve T lenfositlerde Substance P'ye yüksek afiniteli reseptör nörokinin-1 (NK-1) yapımı artar. Substance P güçlü bir enflamatuvar mediatördür ve bronkokonstrüktör özelliğe



Şekil 1. RSV'nin şematize yapısı.

Tablo II. Türkiye ve diğer bazı ülkelerde risk gruplarına göre palvizumab uygulama önerileri.

Risk grubu	Fransa ⁷⁰	Almanya ⁷¹	İtalya ⁷²	İspanya ⁷³	İngiltere ⁷⁴	Kanada ⁷⁵	Japonya ⁷⁶	iABD ⁷⁷	Türkiye ⁶⁶
≤ 28 hf	<12 ay	<12 ay	<12 ay	<12 ay	Yok	<6 ay	<12 ay	RSV sezonu başlangıcında < 12 ay RSV sezonu boyunca, 5 ay	1 yaşından küçük olan bronkopulmoner displazi tanılı veya tanısız tüm bebekler. RSV sezonu boyunca, 5 ay
29-32 hf	Sezon başlangıcında < 6 ay	Risk faktörlerinden* en az 2'ine sahip olan	<12 ay	<6 ay	Yok	≤6 ay	<6 ay	Yok	Yok
33-35 hf	Yok	≤6 ay risk faktörlerinden* en az 2'ine sahip olan	<12 ay risk faktörlerinden* en az 2'ine sahip olan	<6 ay Risk faktörlerinden* en az 2'ine sahip olan	Yok	≤6 ay (Özel sigorta)	<6 ay	Yok	Yok
KKH	<24 ay	<24 ay	<24 ay	<24 ay	<24 ay	<24 ay	<24 ay	< 1 yaş asiyantotik KKH önerilir. Siyanotik KKH ları için kardiyoloji konsültasyonuna göre karar verilir. Her RSV sezonu boyunca, 5 ay	1 yaşından küçük, RSV sezonu boyunca, 5 ay
BPD	<24 ay ve son 6 ay içerisinde BPD nedeniyle tedavi almış olmak	≤24 ay	<24 ay	<24 ay	<24 ay	≤24 ay	<24 ay	< 1 yaş ve ayrıca son 6 ay içerisinde tıbbi tedavi gerektiren (oksijen desteği, bronkodilatör, diüretik, steroid) <2 yaş olgular Her RSV sezonu boyunca, 5 ay	Son 6 ay içinde BPD için özgün tedavi (ek oksijen, bronkodilatör, diüretik veya kortikosteroid) gereksinimi olan, 2 yaşın altındaki çocuklar Her RSV sezonu boyunca, 5 ay
Diğer	<6 ay ve aşağıdaki hastalıklar: Kistik fibrozis Diğer pulmoner disfonksiyonlar Nöromusküler hastalıklar İmmün yetmezlikler	Yok	Yok	Yok	İmmün yetmezlik	İmmün yetmezlik Kistik fibrozis	Yok	Yok	Yok

Risk faktörleri :

*1. RSV sezonu başlangıcında veya sırasında taburcu olmuş olmak, 2. Kreşe gidiyor olmak veya kreşe giden kardeşi olmak 3. Ağır nörolojik bozukluğu olmak

&1. Sezon döneminde taburcu olmak, 2. Doğum ağırlığı < 2500 gr 3. Sigara dumanına maruz kalmak 4. Anne sütü almamış olmak 5. Ailede atopi öyküsü bulunması 6. Hava kirliliğine maruz kalmak 7. İkiz olmak 8. Kardeş öyküsü bulunması 9. Okul-kreş öyküsü bulunması 10. Eşlik eden tıbbi sorunların bulunması 11. Hastaneye ulaşımı zor bir yerde yaşamak

*1. RSV sezonunda takvim yaşı < 10 hafta 2. Anne sütü alımı < 2 ay 3. Kardeş varlığı < 14 yaş 4. Kreşe gitme ya da bakıcı varlığı 5. Ailede atopi öyküsü 6. Evde en az 4 erişkin bulunuyor olması 7. Hava yolu anomalisi veya nöromusküler hastalık

iRSV enfeksiyonu geçiren adayın sezon içinde devam dozları yapılmıyor.

sahiptir. RSV enfeksiyonu sonrasında 'nerve growth factor' (NGF) ve 'neurotrophin' düzeyleri artar. Bu nörojenik etki ile akciğerlerde reaktif hava yolu hastalığına ve astmaya yol açan enflamatuar değişiklikler oluşur.⁴⁴ Palivizumab sıçanlarda RSV-ilişkili nörojenik enflamasyonu azaltmaktadır.^{45,46} Bu şekilde uzun süreli reaktif hava yolu hastalığı ve astma riskini azalttığı düşünülmektedir.

Ancak Amerikan Pediatri Akademisi (APA) 2014 son teknik raporunda palivizumabın hışıltıyı azaltıcı etkisini gösteren çalışmaların bir kısmının endüstri destekli olduğunu ve bazı metodolojik sorunlar taşıdığını ileri sürmüştür.⁴⁷

Nozokomiyal RSV enfeksiyonları

Hastaneye yatırıldıktan beş (3-7) gün sonra belirlenmiş ve laboratuvar testleri ya da kültürle doğrulanmış RSV enfeksiyonu "nozokomiyal RSV enfeksiyonu" olarak tanımlanır.⁴⁸ Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ) üç ya da daha fazla yenidoğanda (indeks olgu artı diğer iki olgu) varlığında nozokomiyal RSV salgını düşünülür. Başlangıç, indeks olguya tanı konmasından 12-31 gün sonra gelişebilir. İndeks olgu 20 gün veya daha fazla bulaşıcı olabilmektedir.⁴¹

Kontaminasyon kaynağı RSV ile enfekte yenidoğan, kardeş ya da ziyarete gelen diğer aile bireyleri, tıbbi personel ya da hasta bakım personeli olabilir. Bir salgında, personelin %42-56 gibi büyük bir bölümü enfekte olabilmektedir. Bu kişilerde çoğunlukla respiratuar semptomlar görülmekte ve hastalığı 5-11 gün boyunca bulaştırabilmektedir. Nozokomiyal RSV enfeksiyonunun, toplum kökenli enfeksiyona kıyasla daha ağır gittiği bilinmektedir.⁴⁹ YYBÜ'lerde zaten yüksek riskli ve komorbiditeleri olan hastalarda mortalite daha yüksek olmaktadır.⁵⁰ Nozokomiyal RSV enfeksiyonunun ciddi ekonomik kayıplara da yol açtığı bilinmektedir.⁵¹

RSV salgınının kontrol altına alınması için solunum sistemi viruslarının yayılımını engelleme ya da azaltmadaki etkililiklerine ilişkin araştırmalardan elde edilen kanıtları içeren metanaliz çalışmasında, sık sık el yıkama ya da maske, eldiven takma veya önlük giymenin yararlı olduğu gösterilmiştir.⁵² Mevsim döneminde koruyucu önlemler alınması ve epidemik dönemde ziyaretçi kontrolü, YYBÜ'deki hijyen önlemlerinin güçlendirilmesi, salgın saptandığında, sınırlayıcı önlemlerin

oluşturulması, tüm hastaların hızlı RSV virolojik test ile taranması, RSV pozitif saptanmış hastaların izolasyonu, olguların bir araya toplanması ve mümkün olduğunca aynı tıbbi personel ile devamlı takip edilmesi, el yıkama/alkol uygulamasına ek olarak eldiven, önlük ve maske kullanımı önerilmektedir. Ellerin dekontaminasyonu hastayla temastan önce ve sonra, hastanın yakınında bulunan, kontamine olabilecek bir objeye temastan sonra, eldivenleri çıkardıktan sonra %70 alkol-jel solüsyonları ile yapılmalı veya eller antiseptik solüsyonlarla (klorheksidin içeren sabun) yıkanmalıdır.⁵²

Yüzey ve zeminler uygun temizlenmesi yanında RSV'li hastaların küvözleri arasında en az bir metre mesafe bırakılması ve küvözler de dahil olmak üzere, sert yüzeylerin titizlikle temizlenmesi önemlidir. Stetoskop diyaframının alkolle silinerek temizlenmesi, yüzeyin dezenfekte edilmesi için etkili bir yöntem olmuştur. Aynı stetoskobun çok sayıda hastada kullanımı gene de uygun değildir.^{46,48}

Ayrıca son yıllarda salgın sırasında riskli olgularda palivizumab profilaksisinin uygulanması ile salgın kontrolünün sağlanabildiği de bildirilmiştir.^{53,54} Ülkemizde de iki ayrı çalışmada palivizumab ile başarılı salgın kontrolü bildirilmiştir.^{55,56} Birçok diğer ulusal raporda olduğu gibi Türk Neonatoloji Derneği (TND) önerileri arasına da alınmıştır. Ancak APA son önerilerinde salgın kontrolü olarak palivizumab uygulaması önerilmemektedir.⁴⁷

İmmünoprofilaksi

Yüksek riskli olgularda daha önceki yıllarda denenen IVIG (intravenöz immünglobülin) ve IV poliklonal RSV antikoru (Respigam) uygulamaları artık önerilmemekte ve kullanılmamaktadır.

Palivizumab bir humanize monoklonal antikordur. Önce RSV'nin F proteinine spesifik bir fare monoklonal antikoru (IgG) izole edilir. Yalnızca antijen bağlantısı için gereken spesifik kısımlar insan IgG kalıbı içerisine yerleştirilir, böylece RSV'nin F proteinine spesifik humanize IgG oluşturulur. Bu antikor RSV F-proteinine bağlanır. RSV'nin respiratuar epitel hücrelere füzyonu ve sinsiyum formasyonu engellenir, alt solunum yollarında RSV replikasyonu inhibe olur.⁵⁷

Randomize kontrollü çok uluslu Faz III çalışmasında (IMPact-RSV), prematüre (doğum haftası <35 hafta, postnatal yaş <6 ay), ve BPD (<24 ay) tanılı bebeklere palivizumab (Grup

I) (n=1002) ve Plasebo (Grup II) (n=500) uygulanmıştır. RSV mevsimi boyunca, beş ay süreyle ayda bir, 15 mg/kg/doz, IM palivizumab uygulaması sonucunda RSV enfeksiyonu ilişkili hospitalizasyonda %55 oranında azalma (%10.6 vs. %4.8) saptanmıştır. Yan etki ve mortalite sıklığı plasebo ile benzer olarak güvenli bulunmuştur.⁵⁸ Feltes ve arkadaşları⁵⁹ tarafından konjenital kalp hastası 1287 çocukta randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada plasebo vs palivizumab beş ay süreli 15 mg/kg IM verilerek 150 gün takip edilmiş ve antijen ile doğrulanmış RSV enfeksiyonuna bağlı hastaneye yatırmada %45 azalma bildirilmiştir, ancak asiyanotik hastalarda yarar anlamlı iken siyanotiklerde daha az belirgindir.⁵⁹

ABD Food and Drug Administration'ın (FDA, Gıda ve İlaç Dairesi) 1998 yılında onayı ile palivizumab (Synagis®, MedImmune, USA) profilaksisi 1999' dan beri riskli bebeklerde uygulanmaya başlanmıştır.

Cochrane 2013 meta-analizinde palivizumab RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış (%95 CI: 0.49 RR: [0.37, 0.64]) ve yoğun bakım ünitesine yatış (% 95 CI: 0.50 RR:[0.30, 0.81]) sıklığını azalttığı, ancak mortalite etkisi olmadığı (% 95 CI: 0.69 RR: [0.42, 1.15]) saptanmıştır.⁶⁰ Yaygın kullanımının başlatılmasının ardından yapılan "postmarketing" çalışmalarda da benzer etkinlik gösterilmiştir.⁶¹⁻⁶³

Genellikle YYBÜ'ye yatış sırasında nozokomiyal enfeksiyon profilaksisi olarak rutin olarak önerilmese de %52 olgunun palivizumab ilk dozunu taburcu sonrası aldığı ve dört aya varabilen bu gecikmelerin enfeksiyon riskini getirdiği saptanmıştır. Bu nedenle APA ve ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) önerileri ilk dozun taburcudan önce verilmesi şeklindedir.⁶⁴ Ayrıca palivizumab uygulamasına rağmen ortaya çıkan RSV ilişkili hastaneye yatırmaların % 46'sı ilk iki doz arasında, %29'u ikinci ve üçüncü doz arasında olmaktadır. Bu nedenle ilk dozu arttırmak ya da ilk iki doz arasını 20 güne indirmek konusunda da öneriler bulunmaktadır.⁶⁵

Hemodinamik değişikliklere ve pulmoner hipertansiyona yol açan KKH'da profilaksi gerekir. Palivizumab profilaksisi gerektirmeyen KKH ise hemodinamik açıdan önemli değişikliğe yol açmayan sekondum ASD, küçük VSD, pulmoner stenoz, komplike olmayan aort stenozu, hafif aort koarktasyonu, küçük PDA, konjestif kalp yetmezliği tedavisi gerektirmeyen

ve cerrahi olarak tam düzeltilmiş durumdaki konjenital kalp hastalığı olan hastalar, tedavi gereksinimi olmayan hafif kardiyomiyopati olarak belirtilir. Profilaksi almaktayken açık kalp ameliyatı geçiren hastalarda palivizumab serum konsantrasyonu düştüğü için, ameliyat sonrasında hastanın klinik durumu düzeldikten sonra doz tekrar edilmelidir.⁴⁷ Retrospektif üç yıllık verilerin değerlendirildiği Medicaid araştırmasında birinci yıldan sonra palivizumab uygulamaları ile konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde hospitalizasyon riskinde azalmanın artık belirgin olmadığı gösterilmiştir.¹¹

Bir mevsimde birden fazla RSV tipi etkili olabildiği ve koruyucu antikorlar da bebeklerde az geliştiği gerekçesi ile APA ve TND RSV profilaksi önerileri 2014-2015 sezonu önerilerine kadar önceki önerilerde "RSV enfeksiyonu geçirilirse programa ara verilmez, tamamlanır" şeklindeydi. Ancak hemodinamik anlamlı konjenital kalp hastalığı olan 1287 bebekte yapılan bir çalışmada palivizumab alan 631 bebekten ikisinde ve plasebo alan 648 bebekten üçünde (toplam 5/1287, yani % 0.5 den azında) aynı sezonda RSV enfeksiyonuna bağlı tekrarlayan hospitalizasyon geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca; tekrarlayan hışıltı açısından yapılan bir çalışmada izlenen 429 preterm olgudan oluşan bir grupta hem palivizumab alan hem de kontrol grubunda aynı sezonda hiç RSV rehospitalizasyonu gelişmediği saptanmıştır. Bu nedenle APA 2014 önerilerinde ve TND 2014 önerilerinde kanıtlanmış RSV enfeksiyonu geçiren bebeklerde profilaksi devamı kaldırılmıştır.^{47, 66}

Prematüre bebekler YYBÜ'de izlenirken RSV sezonu başlarsa taburculuktan 24-48 saat önce veya taburculuktan hemen sonra profilaksiye başlanır. Profilaksi başlanmış olan prematüre bebekler herhangi bir nedenle tekrar hastaneye yatırılırsa ve doz zamanı bu süre içinde gelirse, doz hastanede uygulanır.

Konjenital solunum yolu anomalisi veya nöromusküler hastalığı olan bebeklerin yanı sıra ağır kombine immün yetmezlik, ileri evre AIDS tanısı olan bebeklerin de immünoprofilaksiden yarar görebileceği ifade edilmiştir. Fakat kistik fibrozisli bebekler için öneriler tartışmalıdır. Ancak, son yıllarda artan kanıtlar nedeniyle bu risk gruplarındaki bebekler için de birçok ülkede rutin profilaksi yapılmaktadır. Down sendromlu olgular da örneğin Kanada'da giderek daha artan oranda profilaksi almakta ve bundan yararlanmaktadır.⁶⁷

TND Palivizumab Profilaksisi Kullanım Önerilerini ilk olarak 2007 yılında yayınlamış ve 2012 yılında⁶⁸ ve son olarak 2014 yılında revize etmiştir (Tablo I).⁶⁶ Bu önerilere dayanarak T.C. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği'nde (SUT) ödeme koşullarını belirlemiştir.⁶⁹ Palivizumab etken maddesini taşıyan preparat; çocuk kardiyoloji, neonatoloji (yenidoğan), çocuk alerjisi, çocuk enfeksiyon hastalıkları, çocuk göğüs hastalıkları uzman hekimlerinden biri tarafından düzenlenen bir yıl süreli uzman hekim raporuna dayanılarak bu uzman hekimler veya Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzman hekimlerince aşağıda belirtilen koşullarda kullanılabilir şeklinde düzenleme getirmiştir:

1. Gebelik yaşı 29 haftanın (28 hafta + 6/7 gün) altında olan, RSV sezonu başlangıcında bir yaşından küçük olan bronkopulmoner displazi tanılı veya tanısız tüm bebekler.
2. RSV sezonu başlangıcından önceki son altı ay içinde bronkopulmoner displazi için özgül tedavi (ek oksijen, bronkodilatör, diuretik veya kortikosteroid) gereksinimi olan, iki yaşın altındaki çocuklar.
3. RSV sezonu başlangıcında iki yaşından küçük, siyanotik doğuştan kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği tedavisi gerektiren asiyantotik doğuştan kalp hastalığı olan bebekler, ameliyat edildiği halde rezidü hemodinamik bozukluk nedeniyle konjestif kalp yetersizliği tedavisi almaya devam eden bebekler, önemli pulmoner hipertansiyonlu bebekler (sistemik basıncın %50'sinden fazlası) ve hemodinamik bozukluk nedeniyle tedavi alması gereken kardiyomyopati bebekler.

Kullanım ve ödeme ilkeleri doğrultusunda palivizumab Ekim-Mart ayları arasında kabul edilen RSV sezonu boyunca bir ay aralarla bir hasta için en fazla beş doz ve bebeğin durumuna göre en çok iki yaşına kadar uygulanmalıdır. Palivizumab kullanımında israfı en aza indirmek amacıyla, RSV profilaksisi verilecek bebeklerin aynı gün çağırılması önerilir.

Türkiye⁶⁶ ve diğer bazı ülkelerde⁷⁰⁻⁷⁷ risk gruplarına göre Palivizumab uygulama endikasyonları Tablo II'de verilmiştir. Dünyada birçok ülkede prematüre bebeklere en azından 32 haftadan küçük olmaları durumunda profilaksi verilmekte, hatta birçok ülkede 33-35 hafta aralığındaki prematüreler de eşlik eden risk faktörü varlığında korunmaya alınmaktadırlar. Gebelik yaşı 33-35 hafta olan bebeklerde RSV

nedeniyle hastaneye yatırılma için risk faktörleri büyük epidemiyolojik çalışmalarla araştırılmış ve bu faktörlerden biri/birkaçının bulunmasının bu bebeklerde profilaksi endikasyonu olarak kullanılabilmesi, böylelikle bu çok maliyetli uygulamada maliyet yarar dengesinin kurulabileceği düşünülmüştür.⁷⁸⁻⁸¹ Yapılan bir meta-analizde doğuştan kalp hastalığı ve kronik akciğer hastalığı dışında geç prematürelilik nedeniyle profilaksi alacak bebeklerde gebelik yaşı ve postnatal yaştan bağımsız bir risk faktörünün daha bulunması önerilmiştir.⁸²

Ayrıntılı maliyet analizleri ile yarar/maliyet hesapları yüksek riskli bebeklerde palivizumab lehine çıkmakla birlikte muhtemelen metodolojik farklarla da ilgili olarak bu yararın gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur.⁸³⁻⁸⁵ Ülkemizde maliyet yarar hesaplaması konusunda tek bir çalışma bulunmaktadır. Ankara'da iki büyük hastanede yapılan 2010-2011 yıllarında yapılan bu retrospektif çalışmada 32 haftadan küçük bebeklerde palivizumab uygulaması ile ajani belirlenmeksizin ASYE nedeniyle yatırılan hastalar ICD kodları ile belirlenmiştir. Türk Neonatoloji Derneği 2007 önerilerine göre palivizumab uygulaması yapılan 32 haftadan küçük 271 bebek ve palivizumab uygulanmamış 71 bebekte ASYE'na bağlı hastaneye yatırılma sıklığında (%6.5 vs. %7, $p>0.05$) fark saptanmamıştır. Sadece 29 haftadan küçük bebeklerde (%8 vs. %4.9; $p=0.577$) olarak %38.75 azalma görüldüğü ve maliyet etkinliği açısından yararlılığının gösterilebildiği ifade edilmiştir.⁸⁵ Ancak bu retrospektif çalışmada yatan hastalarda etiyolojik ajan ayırımı yapılmamıştır.

Türk Neonatoloji Derneği ve SUT kararları ile 2012 yılında 29-32 hafta arası bebeklerde yapılmakta olan profilaksi kaldırılmıştır.⁶⁸ Büyük izlem çalışmalarında büyük prematürelerin RSV nedeniyle hastaneye yatırılma oranlarının zamanında doğan bebeklerden farksız olduğunu gösteren son çalışmalar ve genellikle hastane yatışları kısa süreli olan RSV enfeksiyonlarında kazancın özellikle büyük prematüreler için yüksek maliyeti karşılamaması nedeniyle APA tarafından da bu gruba uygulanan profilaksi önerileri kaldırılmıştır. APA 2014 önerilerinde maliyet düşüncesinden bağımsız olarak çalışmalarda palivizumabın kısa ve uzun dönem etkinliğinin yeterince kanıtlanmadığı ve geniş gruplarda profilaksi önerildiğinde gerçekten riskli olan küçük bebeklerin gözden kaçırılabilirdiği ileri sürülerek kullanımı ciddi oranda kısıtlanmıştır. Ancak önümüzdeki

süreçte bilimsel tartışmaların süreceğini ve ABD yanında diğer ülkelerin de profilaksiye aynen devam ya da APA önerilerine benzer şekilde kısıtlama şeklinde karar vereceklerini öngörebiliriz.

TND Palivizumab ile RSV Profleksisi Çalışma Grubu da 12 Ağustos 2014 tarihinde yaptığı son toplantıda kronik akciğer hastalığı olmadıkça sadece 29 haftadan küçük prematürelere içerecek şekilde kısıtlı profilaksi uygulama stratejisinin sürmesine karar vermiştir⁶⁶. TND 2014 Palivizumab Uygulama önerileri Tablo I de verilmiştir.

Yeni çalışmalar

Motavizumab: RSV F proteinine karşı üretilen ikinci jenerasyon rekombinan humanize monoklonal IgG antikoru motavizumab, palivizumab'ın bağlanma ve virus nötralizasyon aktivitesinin artırılması ile üretilmiştir. Palivizumab'dan 20 kat daha güçlüdür. Çok uluslu Faz III, randomize çift kör, palivizumab kontrollü çalışmada RSV ilişkili hastaneye yatırmada %26 azalma (%1.9 vs. %1.4), RSV ilişkili ASYE nedeniyle poliklinik başvurusunda %50 azalma sağlanmıştır.⁸⁶ Yan etki olarak sadece deri reaksiyonlarında artış izlenmiş, ancak FDA onayı alamamıştır. RSV hastalığı tedavisi için Faz II çalışması tamamlanmıştır.

Sıvı palivizumab (Oral), MEDI-557 (Motavizumab türevi üçüncü jenerasyon, uzun yarı ömürlü monoklonal antikor) ile ilgili çalışmalar sürmektedir.

RSV aşuları: Canlı atenüe viral aşı geliştirme çalışmalarında aşı suşunun yetersiz atenüasyonu ve termolabilite gibi konularda sorunlar vardır. Halen MEDI-559 (canlı, atenüe, intranazal aşı) ve MEDI-534 (canlı, atenüe, intranazal RSV ve parainfluenza tip 3 virus aşısı) üzerinde çalışılmaktadır.^{86,87}

Antiviral ajanlar: Viral genomu hedefleyen ALN-RSV01 (İntranazal) ve RSV604 yanı sıra RSV füzyon inhibitörleri BTA9981 (oral) de çalışılmaktadır.⁸⁸

Sonuç

RSV bulaş ve ilişkili hastalık riskini azaltan en basit ve ucuz yöntem iyi el hijyeni ve temasın önlenmesidir. Anne sütü ile beslenme, kalabalıktan kaçınmak, pasif sigara içişini önlemek, kreş, yuva gibi ortamlarda hijyen kontrolüne dikkat etmek, sık sık el yıkamak ve bu bilgiyi ve alışkanlıkları küçük çocuğu olan ailelere özellikle yerleştirmek önemlidir.

Palivizumab gebelik yaşı küçük ayrıca BPD, doğuştan kalp hastalığı olan bebeklerde RSV enfeksiyonunu nedeniyle hastane yatışlarını azaltmada etkili ve güvenilir bir ilaçtır. Uzun sürede reaktif hava yolu hastalığı riskini de azaltabilir. Ek hasta gruplarında kullanımını sınırlayan nedenler mortalite oranını azaltmaması, yeterli sayıda hasta üzerinde kanıt birikiminin yeni yeni tamamlanması ve yüksek maliyettir. Yeni RSV aşılarının geliştirilmesi hastalığın küresel insidansını ve şiddetini azaltacaktır.

Yukarıda bahsedilen risk grubunda yer alan özellikle de prematüre bebeklerin yenidoğan ünitesinden taburculukları sonrasında da enfeksiyonlardan mümkün olduğunca korumak esastır. Ülkelere has rutin aşılama programlarında belirtilen aşılama prematüre bebeklere uygulanması yanı sıra yaş grubu özellikleri nedeniyle lisans almamış ve uygulanamayacak olan influenza ve boğmaca aşılarının, bebekle yakın temasta olan aile bireylerine, özellikle anne ve babaya "koza" stratejisi çerçevesinde yapılması son zamanlarda kuvvetle önerilmektedir

Bu yaklaşım da göz önüne alındığında yeni bir RSV aşısı geliştirilinceye kadar söz konusu sezonda taburcu olan küçük prematüre bebeklere protokoller çerçevesinde palivizumab profilaksisi önerilmesi ile alt solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı ağır hastalık ve hastaneye yatırma riskleri azaltılabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. Bull World Health Organ 2008; 86: 408-416.
2. Healy CM. Immunization strategies to protect preterm infants. NeoReviews 2010; 11: e409-e418.
3. Blount RE, Morris JA, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. Proc Soc Exp Biol Med 1956; 92: 544-549.
4. Collins PL, Graham BS. Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis. J Virol 2008; 82: 2040-2055.
5. Bawage SS, Tiwari PM, Pillai S, Dennis V, Singh SR. Recent advances in diagnosis, prevention, and treatment of human respiratory syncytial virus. Adv Virol 2013; 2013: 595768. doi: 10.1155/2013/595768.
6. McNamara PS, Smyth RL. The pathogenesis of respiratory syncytial virus disease in childhood. Br Med Bull 2002; 61: 13-28.
7. 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: 296-298.
8. Stensballe LG, Ravn H, Kristensen K, et al. Respiratory syncytial virus neutralizing antibodies in cord blood, respiratory syncytial virus hospitalization, and recurrent wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 398-403.
 9. Brandenburg AH, Groen J, van Steensel-Moll HA, et al. Respiratory syncytial virus specific serum antibodies in infants under six months of age: limited serological response upon infection. *J Med Virol* 1997; 52: 97-104.
 10. Aujard Y, Fauroux B. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in infants. *Respir Med* 2002; 96: S9-S14.
 11. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000; 137: 865-870.
 12. Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr* 2003; 143: S150-S156.
 13. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 397-400.
 14. Wang EE, Law BJ, Robinson JL, et al. PICNIC (Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada) study of the role of age and respiratory syncytial virus neutralizing antibody on respiratory syncytial virus illness in patients with underlying heart or lung disease. *Pediatrics* 1997; 99: E9.
 15. Resch B, Manzoni P, Lanari M. Severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants with neuromuscular diseases and immune deficiency syndromes. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10: 148-153.
 16. Paes B, Manzoni P. Special populations: do we need evidence from randomized controlled trials to support the need for respiratory syncytial virus prophylaxis? *Early Hum Dev* 2011; 87: S55-S58.
 17. Lanari M, Prinelli F, Adorni F, et al. Italian Neonatology Study Group on RSV Infections. Maternal milk protects infants against bronchiolitis during the first year of life. Results from an Italian cohort of newborns. *Early Hum Dev* 2013; 89: S51-S57.
 18. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009 360 588-598.
 19. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics* 2013; 132: e341-e348.
 20. Blydt-Hansen T, Subbarao K, Quennec P, McDonald J. Recovery of respiratory syncytial virus from stethoscopes by conventional viral culture and polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 164-165.
 21. Kanra G, Tezcan S, Yilmaz G; Turkish National Respiratory Syncytial Virus (RSV) Team. Respiratory syncytial virus epidemiology in Turkey. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 303-308.
 22. Hacımustafaoğlu M, Celebi S, Bozdemir SE, et al. RSV frequency in children below 2 years hospitalized for lower respiratory tract infections. *Turk J Pediatr* 2013; 55: 130-139.
 23. Turkish Neonatal Society. The seasonal variations of respiratory syncytial virus infections in Turkey: a 2-year epidemiological study. *Turk J Pediatr* 2012; 54: 216-222.
 24. 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: 1545-1555.
 25. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501-1507.
 26. http://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-clinical-features-and-diagnosis?source=search_result&search=rsv+bronchiolitis&selectedTitle=2%7E150 (Ulaşım tarihi 21.01.2014).
 27. Resch B, Kurath S, Manzoni P. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in preterm infants. *Open Microbiol J* 2011; 5: 135-143.
 28. Hervás D, Reina J, Yañez 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: 1975-1981.
 29. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1774-1793.
 30. Lenney W, Boner AL, Bont L, et al. Medicines used in respiratory diseases only seen in children. *Eur Respir J* 2009; 34: 531-551.
 31. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK (ed). *Red Book (29th ed): 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012: 609.
 32. Neovius K, Buesch K, Sandström K, Neovius M. Cost-effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden. *Acta Paediatr* 2011; 100: 1306-1314.
 33. Resch B, Sommer C, Nuijten MJ, et al. Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus infection in high-risk children, based on long-term epidemiologic data from Austria. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: e1-e8.
 34. Chirico G, Ravasio R, Sbarigia U. Cost-utility analysis of palivizumab in Italy: results from a simulation model in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection (RSV) among high-risk preterm infants. *Ital J Pediatr* 2009; 35: 4.
 35. Culley FJ, Pollott J, Openshaw PJ. Age at first viral infection determines the pattern of T cell-mediated disease during reinfection in adulthood. *J Exp Med* 2002; 196: 1381-1386.
 36. Broughton S, Sylvester KP, Fox G, et al. Lung function in prematurely born infants after viral lower respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 1019-1024.

37. Piippo-Savolainen E, Korppi M. Wheezy babies-wheezy adults? Review on long-term outcome until adulthood after early childhood wheezing. *Acta Paediatr* 2008; 97: 5-11.
38. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-545.
39. Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 820-826.
40. Escobar GJ, Masaquel AS, Li SX, Walsh EM, Kipnis P. Persistent recurring wheezing in the fifth year of life after laboratory-confirmed, medically attended respiratory syncytial virus infection in infancy. *BMC Pediatr* 2013; 13: 97-106.
41. Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, et al.; Palivizumab Long-Term Respiratory Outcomes Study Group. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr* 2007; 151: 34-42.
42. Blanken MO, Rovers MM, Bont L; Dutch RSV Neonatal Network. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze. *N Engl J Med* 2013; 36: 782-783.
43. Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, Okada K, Nishima S, Simões EA; C-CREW Investigators. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics* 2013; 132: 811-818.
44. Piedimonte G. Contribution of neuroimmune mechanisms to airway inflammation and remodeling during and after respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S66-S74.
45. Piedimonte G, Hegele RG, Auais A. Persistent airway inflammation after resolution of respiratory syncytial virus infection in rats. *Pediatr Res* 2004; 55: 657-665.
46. Auais A, Adkins B, Napchan G, Piedimonte G. Immunomodulatory effects of sensory nerves during respiratory syncytial virus infection in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285: L105-L113.
47. 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: e620-e638.
48. Groothuis J, Bauman J, Malinoski F, Eggleston M. Strategies for prevention of RSV nosocomial infection. *J Perinatol* 2008; 28: 319-323.
49. Simon A, Müller A, Khurana K, et al. DSM RSV Paed Study Group. Nosocomial infection: a risk factor for a complicated course in children with respiratory syncytial virus infection--results from a prospective multicenter German surveillance study. *Int J Hyg Environ Health* 2008; 211: 241-250.
50. Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 2009; 94: 99-103.
51. Halasa NB, Williams JV, Wilson GJ, Walsh WF, Schaffner W, Wright PF. Medical and economic impact of a respiratory syncytial virus outbreak in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 1040-1044.
52. Jefferson T, Del Mar C, Dooley L, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review. *BMJ* 2009; 339:b3675. doi: 10.1136/bmj.b3675.
53. Kurz H, Herbich K, Janata O, Sterniste W, Bauer K. Experience with the use of palivizumab together with infection control measures to prevent respiratory syncytial virus outbreaks in neonatal intensive care units. *J Hosp Infect* 2008; 70: 246-252.
54. O'Connell K, Boo TW, Keady D, et al. Use of palivizumab and infection control measures to control an outbreak of respiratory syncytial virus in a neonatal intensive care unit confirmed by real-time polymerase chain reaction. *J Hosp Infect* 2011; 77: 338-342.
55. Alan S, Okulu E, Kiliç A, Atasay B, Arsan S. Palivizumab use during respiratory syncytial virus outbreak in the neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2012; 81: 292-293.
56. Dizdar EA, Aydemir C, Erdeve O, et al. Respiratory syncytial virus outbreak defined by rapid screening in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2010; 75: 292-294.
57. 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: 1215-1224.
58. 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: 531-537.
59. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al.; 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: 532-540.
60. 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.
61. Parnes C, Guillermin J, Habersang R, et al.; Palivizumab Outcomes Registry Study Group. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 484-489.
62. Romero JR. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S46-S54.
63. Paes B, Mitchell I, Li A, Harimoto T, Lanctôt KL. Respiratory-related hospitalizations following prophylaxis in the Canadian registry for palivizumab (2005-2012) compared to other international registries. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 917068. doi: 10.1155/2013/917068.
64. American Academy of Pediatrics. Perinatal infections. In: Hauth JC, Merrenstein GB (eds). *Guidelines for*

- Perinatal Care (5th ed). Elk Grove, IL: American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002: 268-274.
65. Parnes C, Guillermin J, Habersang R, et al. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: results from the palivizumab outcomes registry. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 484-489.
 66. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/07/20140725-11.htm> (Ulaşım tarihi: 01.09.2014)
 67. Paes B, Mitchell I, Yi H, Li A, Lanctôt KL; CARESS Investigators. Hospitalization for respiratory syncytial virus illness in Down syndrome following prophylaxis with palivizumab. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: e29-e33.
 68. <http://www.neonatology.org.tr/images/stories/files/palivizumab.pdf> (Ulaşım tarihi: 21.01.2014).
 69. <http://www.neonatology.org.tr/images/stories/files/palivizumab.pdf> (Ulaşım tarihi:01.09.2014)
 70. Guillois B. Indications and prescription modalities of palivizumab in neonates. *Arch Pediatr* 2007; 14: 16-23.
 71. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI); Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK); Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP); Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI). RSV prophylaxis with Palivizumab in high-risk children: updated German national guidelines 2008. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2009; 157: 61-64.
 72. Del Vecchio A, Ferrara T, Maglione M, Capasso L, Raimondi F. New perspectives in respiratory syncytial virus infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 55-59.
 73. Figueras AJ, Quero J. y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 357-362.
 74. Department of Health. Joint Committee on Vaccination and Immunisation Statement on immunisation for Respiratory Syncytial Virus. http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_120395.pdf. (Ulaşım tarihi: 21.01.2014).
 75. Robinson JL; Canadian Paediatric Society; Infectious Diseases and Immunization Committee. Abridged version: *Paediatr Child Health* 2011; 16: 487-488.
 76. Nakazawa M, Saji T, Ichida F, Oyama K, Harada K, Kusuda S. Guidelines for the use of palivizumab in infants and young children with congenital heart disease. *Pediatr Int* 2006; 48: 190-193.
 77. 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.
 78. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J, et al.; IRIS Study Group. FLIP-2 Study: risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born in Spain at a gestational age of 32 to 35 weeks. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 788-793.
 79. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Law BJ; Infección Respiratoria Infantil por Virus Respiratorio Sincitial Study Group; Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study Group. Identifying risk factors for severe respiratory syncytial virus among infants born after 33 through 35 completed weeks of gestation: different methodologies yield consistent findings. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (Suppl): S193-S201.
 80. Carbonell-Estrany X, Lázaro y de Mercado P. Health economics and RSV. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10: 12-13.
 81. Lanctôt KL, Masoud ST, Paes BA, et al. The cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks: a Canadian-based analysis. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3223-3237.
 82. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technol Assess* 2011; 15: iii-iv, 1-124. doi: 10.3310/hta15050.
 83. Chirico G, Ravasio R, Sbarigia U. Cost-utility analysis of palivizumab in Italy: results from a simulation model in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection (RSV) among high-risk preterm infants. *Ital J Pediatr* 2009; 35: 4-16.
 84. Hussman JM, Li A, Paes B, Lanctôt KL. A review of cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2012; 12: 553-567.
 85. Oncel MY, Mutlu B, Kavurt S, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants: a cost-effectiveness study from Turkey. *Turk J Pediatr* 2012; 54: 344-351.
 86. Paes BA, Mitchell I, Banerji A, Lanctôt KL, Langley JM. A decade of respiratory syncytial virus epidemiology and prophylaxis: translating evidence into everyday clinical practice. *Can Respir J* 2011; 18: e10-e19.
 87. Carbonell-Estrany X, Simões EA, Dagan R, et al.; Motavizumab Study Group. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. *Pediatrics* 2010; 125: e35-e51.
 88. Resch B, Kurath S, Manzoni P. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in preterm infants. *Open Microbiol J* 2011; 5: 135-143.