

# Viral Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Bulguları Olan Bebeklerde “Respiratory Syncytial Virus” (RSV) Enfeksiyonlarının Sıklığı ve Klinik Özellikleri

## FREQUENCY AND CLINICAL FEATURES OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV) INFECTIONS IN INFANTS WITH LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION

Dr.Gönül TANIR\*, Dr.Ülker DOĞRU\*\*, Dr.Ömer UZUNALI\*\*\*, Dr.Nejat AKAR\*\*\*\*

- \* Yandal Araş. Gör., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları BD,  
\*\* Prof., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları BD Başkanı,  
\*\*\* Biyolog, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD Moleküler Patoloji Laboratuvarı,  
\*\*\*\* Prof., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji BD, ANKARA

### Özet

Çalışmamızın amacı; RSV enfeksiyonlarının sıklığı ve klinik özelliklerinin, klinik gidişi etkileyen faktörlerin belirlenmesidir. RSV enfeksiyonunun tanısında nazofaringeal aspirat-ta enzim immünoassay (EIA) ile RSV antijeninin ve serumda EIA ile RSV IgM antikorunun saptanması yöntemleri kullanılmıştır. RSV IgG titreleri de EIA ile ölçülmüştür. Çalışmaya alınan 81 bebekten 36'sı (%44.4) RSV enfeksiyonu tanısı almıştır. RSV erkek bebeklerde ve 12 aydan küçüklerde daha sık saptanmıştır. RSV enfeksiyonu için risk grubunda olanların, orta-şiddetli retraksiyonları, siyanozu ve apneik atakları olanların hastaneye yatırılması gerektiği belirlenmiştir. Orta-şiddetli retraksiyonların varlığının oksijen gereksinmesini artırdığı gösterilmiştir. “Wheezing” varlığının ve hastanın risk grubunda olmasının hastanede kalma süresini uzattığı saptanmıştır. RSV IgG pozitifliği %69.4 bulunmuştur. Hastaların %63.8'inde kullanılan salbutamol tedavisi %86.9 oranında yararlı bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Alt solunum yolu enfeksiyonları, Respiratuar sinsityal virus (RSV)

T Klin Pediatri 2000, 9:93-97

### Summary

The objectives of our study are determination of frequency and clinical features of RSV infections and factors that have influence on clinical condition. RSV antigen detection with enzyme immunoassay (EIA) in nasopharyngeal aspirates and RSV IgM detection with EIA in sera were used to establish RSV diagnosis. The titers of RSV IgG were also measured with EIA. Eighty one six patients were included study and 36 of them (44.4%) were defined as having RSV infection. RSV infections were frequent in boys and babies who younger than 12 months of age. We determined that the cases in risk groups and with feeding difficulty, fever, crepitan ralles, moderate-severe retractions, cyanosis, apneic spells, must hospitalized. Children were more likely require oxygen if they had moderate-severe retractions. We found that presence of wheezing and high risk criters were related with longer duration stay in hospital. RSV IgG antibody was positive in 69.4% of all cases. Aerosol salbutamol therapy was used in 63.8% of patients with RSV infection and was beneficial in 86.9%.

**Key Words:** Lower respiratory tract infections, Respiratory syncytial virus (RSV)

T Klin J Pediatr 2000, 9:93-97

Akut alt solunum yolu enfeksiyonları, özellikle pnömoni gelişmekte olan ülkelerde çocukluk

**Geliş Tarihi:** 30.09.1999

**Yazışma Adresi:** Dr.Gönül TANIR  
Yukarı Ayrancı Hoşdere Caddesi  
No: 166/3, 06550, ANKARA

Çalışmamız, 19-23 Mayıs 1999 tarihleri arasında yapılan Türk Pediatri Kurumu XXXV. Ulusal Pediatri Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

T Klin J Pediatr 2000, 9

çağı mortalitesinin en önemli nedenlerinden biridir. RSV gelişmiş ülkelerde alt solunum yolu enfeksiyonlarının iyi bilinen bir nedeni iken gelişmekte olan ülkelerde RSV ile ilgili çalışmalar azdır ve ülkemizde de respiratuar viral enfeksiyonların kültür veya antijen saptama yöntemleri ile tanısı rutin olarak konulmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı; iki yaş altındaki bebeklerde RSV enfeksiyonlarının sıklığının saptanması, klinik özelliklerinin ve klinik gidişi etkileyen faktörlerin belirlenmesidir.

93

## Gereç ve Yöntem

**Hasta Seçimi:** Ekim 1997-Nisan 1998 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Çocuk Polikliniğine alt solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulguları ile başvuran 2 yaş altındaki 81 bebek çalışmaya alınmıştır. Viral alt solunum yolu enfeksiyonu klinik olarak; burun akıntısı, burun tıkanıklığı, öksürük, ekspirium uzunluğu, wheezing, dinlemekle ronküs ve rallerin olması, dispne, takipne veya apne olması ile; laboratuvar bulgusu olarak periferik yaymada lenfosit egemenliği olması ile; akciğer grafisinde havalanma artışı, lob ya da segmentle sınırlı olmayan difüz veya perihiler alanda infiltrasyon veya her ikisinin birlikte olması ile belirlendi (1,2).

**Örneklerin Toplanması:** Çalışmaya alınan hastalardan ilk 24 saat içinde aynı hekim tarafından nazofaringeal aspirat ve kan örneği alındı. Nazofaringeal aspirat 6 Fr. polietilen beslenme sondası burun deliğinden nazofarinkse kadar ilerletilerek, bu sonda yoluyla 2 cc.lik enjektörle 1-1,5 cc. serum fizyolojik nazofarinkse verilip enjektöre geri çekilerek alındı. Alınan materyal 1 cc viral transport vasatı (Minimum Essential Medium - MEM) içeren ependorf tüpe boşaltıldı ve çalışma yapılmaya kadar - 70 C'de saklandı. Kan örneklerinin serumu ayrılarak - 20 C'de saklandı.

**Oksijen Tedavisi:** Hastaların oksijen saturasyonları pulse oksimetre ile ölçüldü. Eğer oksijen saturasyonu %95'in altında ise nazal olarak 2 lt/dakika veya maske ile 5 lt/dakika nemli oksijen uygulandı. Oksijen tedavisine karşın hipoksisi düzelmeyen, rekürren apnelari olan ya da dekompanse respiratuvar asidozla solunum yetmezliği gelişen hastalar yoğun bakım ünitesine alınarak mekanik ventilatör tedavisi uygulandı.

**Salbütamol Tedavisi:** Salbütamol (Ventolin nebül ® 2.5 mg = 2.5 cc); ekspirium uzunluğu, "wheezing"i ve solunum sayısı 60/dakikanın üzerinde olan hastalarda 0.1 mg/kg dozunda distile su ile 2.5 cc'ye tamamlanarak 1 saat içinde 3 kez nebülizatörle verildi. Eğer solunum sayısında, "wheezing"de, ekspirium uzunluğunda, ronküslerde azalma oluyorsa yanıt var; bu klinik skorlarda hiçbir değişiklik olmuyorsa yanıt yok kabul edildi. Yanıt alınan hastalarda hastanın klinik durumuna göre 4-6 saatte bir 0.1 mg/kg dozda tedaviye devam edildi.

**Laboratuvar Yöntemleri:** Nazofaringeal aspiratta RSV antijeni saptanması, serumda RSV IgM ve IgG titre tayinleri ticari EIA kitleri kullanılarak yapıldı.

**İstatistiksel Yöntemler:** Karşılıklı kıyaslamalar için Mann-Whitney U testi, Ki-Kare testi, Fischer' s Kesin Ki Kare testi ve Student' s t testi kullanıldı. Oksijen gereksinmesi ve hastanede kalma süresi üzerine çeşitli faktörlerin bağımsız etkilerini araştırmak için Çoklu Regresyon Analizi kullanıldı.

## Sonuçlar

**RSV Enfeksiyonu Sıklığı:** Toplam 36 (%44.7) hastada RSV enfeksiyonu saptandı. Bunların 33'ü (%40.7) RSV antijen pozitifliği, 3'ü (%3.7) RSV IgM pozitifliği ile tanı aldı.

**Hastaların Özellikleri:** RSV enfeksiyonlu 36 hastanın 23'ü (%63.9) erkek, 13'ü (%36.1) kız idi (erkek/kız oranı 1.8/1). Ortalama yaş 7.9±5.3 ay (1-22 ay), yaş dağılımı 0-6 ay: 13, 6-12 ay: 17, 12-18 ay: 3 ve 28-24 ay: 3 hasta şeklinde idi. Dört (%11.1) hastada prematüre doğum öyküsü, 5 hastada konjenital kalp hastalığı, bir hastada kronik myeloid lösemi tanısı vardı. Bebeklerin 14'ü (%38.8) yetersiz anne sütü almıştı. Onbir (%30.6) hastada daha önceden hastanede yatış öyküsü vardı.

**Başvuru Yakınmaları ve Fizik Bulgular:** Başlıca başvuru yakınmaları öksürük (%97.2), burun tıkanıklığı (%88.9), hırıltı (%86.6), ateş (%66.7), beslenme güçlüğü (%41.6) ve kusma (%19.4); başvurudan önce ortalama hastalık süresi 4.7±3 gün idi.

Başlıca fizik bulgular ekspirium uzunluğu (%91.7), "wheezing" (%77.8), kreptan raller (%58.3), orta şiddette retraksiyonlar (% 50), hafif retraksiyonlar (% 44.4), siyanoz (%38.9), ateş (%30.6), apne (%5.6) ve şiddetli retraksiyonlar (%2.7) idi. Ortalama solunum sayısı 60±15 / dakika idi.

**Radyolojik Bulgular:** Havalanma fazlalığı 14 (%38.8), havalanma fazlalığı ile birlikte infiltrasyon 12 (%33.3), infiltrasyon (%27.8) hastada saptandı.

**Rutin Laboratuvar Bulguları:** Total periferik beyaz küre sayısı 13 (%36.1) hastada 5000-10.000 / mm<sup>3</sup>, 18 (%50) hastada 10.000-15.000 / mm<sup>3</sup>, 5 (%13.9) hastada > 15.000 / mm<sup>3</sup> idi. Onbeş

(%41.6) hastada C-Reaktif Protein (CRP) pozitifliği saptandı. Ortalama sedimantasyon hızı  $34.9 \pm 21.1$  mm / saat idi.

**RSV IgG Titreleri:** RSV IgG titresi hastaların 25'inde (%69.4) pozitif ve ortalama RSV IgG titresi  $171.1 \pm 104.4$  U/L olarak saptandı. RSV IgG titresi ile yaş, ortalama solunum hızı, wheezing varlığı, oksijen gereksinmesi ve hastanede kalma süresi arasında ilişki saptanmadı. Ancak mekanik ventilatör tedavisi gerektiren iki hastada RSV IgG negatif. RSV IgG negatif olan hastaların ortalama yaşı  $7.2 \pm 4.5$  ay iken, pozitif olanların  $8 \pm 5.8$  ay idi ( $p > 0.05$ ). RSV IgG titresi ile yaş arasındaki korelasyon katsayısı da düşük bulundu ( $r = -0.0819$ ,  $p < 0.05$ ).

**İzlem ve Tedavi:** Hastaların 24'ü (%66.7) hastaneye yatırılarak izlendi, ondokuz (%52.7) hastaya oksijen tedavisi, iki (%5.5) hastaya mekanik ventilatör tedavisi uygulandı. Yirmüç (%63.8) hastaya salbutamol verildi ve bunların 20'sinde (%86.9) tedaviye yanıt alındı. Hastaların 22'sine (%61.1) bakteriyel enfeksiyon şüphesi olduğunda antibiyotik tedavisi başlandı.

**Prognoz:** Hipertrofik kardiyomyopatisi olan bir hasta eksitus oldu.

**Hastaneye Yatırılmayı Gerektiren Bulgular:** Başvuru yakınmaları arasında sadece beslenme güçlüğü ( $p < 0.05$ ), fizik bulgular arasında ateş ( $p < 0.01$ ), apne, siyanoz ( $p < 0.01$ ), orta-şiddetli retraksiyonlar ( $p < 0.01$ ), kreptan raller ( $p < 0.05$ ) hastaneye yatırılmayı gerektiren bulgular olarak saptandı. Ayrıca daha önceden hastanede yatış öyküsü ile hastaneye yatırılma arasında ilişki saptandı ( $p < 0.05$ ).

**Hastanede Kalma Süresi:** “Wheezing” varlığı ( $p < 0.001$ ) hastanede kalma süresini uzatan faktör olarak saptandı. Ayrıca altta yatan hastalığı olan hastalarda hastanede kalma süresi  $10.2 \pm 3.5$  gün iken, daha önceden sağlıklı bebeklerde  $5.6 \pm 5.6$  gün idi ( $p < 0.01$ ).

**Oksijen Tedavisi:** Çoklu regresyon analizi ile oksijen tedavisine gerek gösterme üzerine yaş, semptomların süresi, “wheezing” varlığı, solunum sayısının 60/dakikanın üzerinde olması, kreptan rallerin varlığı, retraksiyonların derecesi, akciğer grafisinde infiltrasyon olması, yetersiz anne sütü alma ve RSV IgG titresinin negatif olmasının biribi-

rilerinden bağımsız etkileri araştırıldı. Orta-şiddetli retraksiyonların varlığı ( $p < 0.01$ , odds ratio = 13.05) oksijen gereksinmesini belirleyen faktör olarak saptandı.

## Tartışma

RSV özellikle kış aylarında bebeklerde görülen alt solunum yolu enfeksiyonlarının önemli bir nedenidir. Bizim çalışmamızda RSV enfeksiyonu oranı %44,4 olarak saptandı. Bu bulgu hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumlu idi (3-5). Türkiye'de Dereli ve arkadaşlarının 2 ay - 2 yaş arasındaki akut bronşiolitli olgularda yaptıkları çalışmada RSV %29,2 oranında saptanmıştır (6). RSV pozitif sonuçların güvenilirliği uygun ve yeterli örnek toplanmasına, laboratuvara uygun koşullarda taşınmasına ve tanıda kullanılan yöntemle bağlıdır (7-9). Çalışmamızda RSV antijeninin saptanmasında klinik örnek olarak kullandığımız nazofaringeal aspirat, nazal sürüntüye tercih edilmektedir ve - 70 C'de, 6 aydan kısa süre, dondurularak saklanması taze örneklerle göre kabul edilebilir bir alternatiftir (7). Solid faz EIA yöntemi ile çalışma yapıldı ve sonuçlar spektrofotometre ile objektif olarak değerlendirildi. Çalışmamızda RSV IgM bakılması ile sadece üç hastada ek tanınması sağlandı ve RSV antijeni pozitif hastaların hiçbirinde RSV IgM pozitifliği saptanmadı. Çalışmamızda RSV IgM pozitifliği saptanan hastaların yaşları, ortalama yaşın üzerindeydi. Küçük yaşta bebeklerin antikör yanıtı değişken olabileceğinden, RSV IgM ölçümünün yaşı daha büyük olan hastalarda daha değerli olabileceği öne sürülebilir. Serolojik yöntemlerin RSV enfeksiyonlarının tanısında kısıtlı değeri olduğu daha önce de bildirilmiştir (10,11).

Bronşiolitin şiddeti artıp azalmalar gösterdiği için respiratuvar duruma dayalı skorlama sistemlerinin değerlendirmenin yapıldığı kısa zaman diliminde gerçekçi sonuçlar veremeyebileceği; bu nedenle bebeğin solunum sıkıntısı olmadan beslenebilmesinin hastalığın şiddeti hakkında en pratik yol gösterici olduğu düşünülmüştür (12). Bizim çalışmamızda da başvuru yakınmaları arasında sadece beslenme güçlüğü hastaneye yatırılmayı etkileyen faktör olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda hastaneye yatırılmayı gerek-

tiren bulgular olarak saptadığımız apne, siyanoz, orta-ağır retraksiyonlar ve krepitan raller kuvvetli olarak pulmoner disfonksiyonun varlığını düşündürür ve hastalığın şiddetinin orta veya ağır olduğunu gösterir (12).

RSV enfeksiyonlarının klinik özelliklerinin incelendiği çeşitli klinik çalışmalarda; hastalığın seyrini, şiddetini ve prognozunu belirlemek için kullanılan kriterler; ortalama hastanede kalma süresi, oksijen gereksinmesi, yoğun bakım, mekanik ventilatör tedavisi gereksinmesi ve mortalite oranlarıdır (3,4,12). Biz hastanede yatış süresi ve oksijen gereksinmesi kriterlerini kullandık. "Wheezing" ile hastanede kalma süresinin uzunluğu arasındaki ilişkinin hastalığın şiddetini yansıtmaktadır (3). Çalışmamızda risk grubundaki hastaların ortalama hastanede kalma süresi, risk grubunda olmayan hastalara göre anlamlı derecede uzundu. Risk grubundaki hastaların ortalama hastanede kalma süresinin uzunluğunun hem hastalığın şiddetini, hem de bu hastalara diğer hastalardan farklı olarak uygulanan çeşitli girişimleri ve ilaçları yansıttığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda oksijen gereksinmesi ile orta-şiddetli retraksiyonların varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı. Retraksiyonların varlığı ve solunum sayısının artmasının hipokseminin öncülleri olduğu bildirilmiştir (4,13).

Çalışmamızda RSV IgG antikor titreleri ile ortalama solunum hızı, "wheezing" varlığı, oksijen gereksinmesi ve ortalama hastanede kalma süresi arasında bir ilişki saptanamamış olmasına karşın mekanik ventilatör gereksinmesi gösteren iki hastamızda RSV IgG negatif. RSV antikorlarının küçük bebeklerde RSV hastalığına karşı tam olarak koruma sağlamasa da, birçok araştırmacı RSV enfeksiyonunun şiddeti ile nötralizan antikor titresinin ters olarak korele olduğunu göstermişlerdir (14). Yüksek düzeyde pozitif saptadığımız RSV IgG titrelerinin anneden geçen antikorlar mı, yoksa geçirilmiş RSV enfeksiyonlarına mı bağlı olduğunun açıklanabilmesi için RSV IgG titresini ile yaş arasındaki korelasyon katsayısı araştırıldı ve bir ilişki saptanamadı. Maternal kökenli RSV antikorlarının artan yaşla düşmesi beklendiğinden yaş ile titre arasında ilişki saptanamamış olması bu yüksek titrelerin daha çok geçirilmiş RSV enfeksiyon-

larını yansıttığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda salbutamolün solunum hızı, ekspirium uzunluğu ve "wheezing" in şiddeti üzerine yararlı etkisi olduğu gösterildi, ancak çalışmamız kontrollü bir çalışma değildi. Salbutamol bazı randomize kontrollü çalışmalarda bronşiolit için etkili bir tedavi olarak bulunurken, bazılarında da plasebodan daha etkili bulunmamıştır (15-17).

Sonuç olarak; RSV ülkemizde özellikle 12 aydan küçük bebeklerde önemli bir alt solunum yolu enfeksiyonu etkenidir. Sağlıklı bebeklerdeki tedavide oksijen ve salbutamol çoğu olguda yeterli olmasına karşın, RSV enfeksiyonları 6 aydan küçük bebeklerde ve risk grubundaki bebeklerde solunum yetmezliğine hatta mortaliteye yol açabilmektedir. Hızlı tanı yöntemleri ile respiratuvar viral enfeksiyonların tanısının erken konulması spesifik tedaviye yol gösterecektir. Hızlı tanı yöntemi olarak nazofaringeal aspiratta RSV antijeninin EIA ile saptanması uygun bir yöntemdir.

#### KAYNAKLAR

1. Boyer KM. Nonbacterial pneumonia In: Oski FA, D'Angelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, eds. Principles and Practice of Pediatrics, 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994: 1459-65.
2. Glezen WP. Viral pneumonia In: Chernick V, Kendig EL eds. Kernig's Disorders of Respiratory Tract in Children, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 394-402.
3. La Via WV, Marks MI, Stutman HR. Respiratory syncytial virus puzzle: Clinical features, pathophysiology, treatment and prevention. J Pediatr 1992; 121:4, 503-10.
4. Weber MW, Dackour R, Usen S, Schneider G, Adegbola RA, Care P, et al. The clinical spectrum of respiratory syncytial virus disease in The Gambia. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 224-30.
5. Bedoya VI, Abad V, Trujillo H. Frequency of respiratory syncytial virus in hospitalized infants with lower acute respiratory tract infection in Colombia. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 1123-4.
6. Dereli D, Ertem E, Serter D, Sadiment M, Coker M, Tanac R. Detection of respiratory syncytial virus in children in the 1993-1994 winter season in İzmir in Turkey by two diagnostic methods. APMIS 1994; 102:11, 877-80.
7. Thomas EC, Book LE. Comparison of two rapid methods for detection of respiratory syncytial virus (TestPack RSV and Ortho RSV ELISA) with direct Immunofluorescence and virus isolation for the diagnosis of pediatric respiratory syncytial virus infection. J Clin Microbiol 1991; 29:3, 632-5.
8. Krilov LR, Lipson SM, Barone SR, Kaplan MH, Ciamician Z, Harkness SH. Evaluation of a rapid diagnostic test for

- respiratory syncytial virus: potential for bedside diagnosis. *Pediatrics* 1994; 93: 903-6.
9. Erdmann DD, Anderson LJ. Monoclonal antibody-based capture EIA for specific serum IgG, IgA and IgM antibodies to respiratory syncytial virus. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 12, 2744-9.
  10. Branderburg AH, Groen J, Steensel Moll H, Claas EC, Rothbarth PH, Neijens HJ, et al. Respiratory syncytial virus specific serum antibodies in infants under six months of age: limited serological response upon infection. *J Med Virol* 1997; 52:1, 97-104.
  11. Langedijk JPM, Branderburg AH, Middel WGJ, Osterhaus AB, Melen RH, van Oirschot JT. A subtype-specific peptide-based EIA for detection of antibodies to the G protein of human respiratory syncytial virus is more sensitive than routine serological tests. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 7, 1656-60.
  12. Kneyber Mc J, Branderburg AH, Rothberth Ph H, Groot R, Ott A, van Steensel-Moll HA. Relationship between clinical severity of respiratory syncytial virus infection and subtype. *Arch Dis Child* 1996; 75: 137-40.
  13. Mai TV, Selby AM, Simpson JM, Isaacs D. Use of simple clinical parameters to assess severity of bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 1995; 31: 5, 465-8.
  14. Meissner HC, Welliver RC, Chartrand SA, Fulton DR, Rodriguez WJA, Groothuis JR. Prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: consensus opinion on the role of immunoprophylaxis with RSV hyperimmune globulin. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 1059-68.
  15. Kimpen JLL, Schead UB. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: 1995 poll of members of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 479-81.
  16. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of b<sub>2</sub> - agonists in bronchiolitis: A reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics* 1997; 100: 233-9.
  17. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EEL. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 1166-72.