ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: https://www.researchgate.net/publication/350285099

Identification and Molecular Analysis of Respiratory Syncytial Virus In Children With Lower Respiratory Tract Infections

Article *in* Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi · January 2021

DOI: 10.5222/TMCD.2021.83723

CITATIONS
0

READS
22

9 authors, including:



Imran Saglik
Uludag University
30 PUBLICATIONS **86** CITATIONS
SEE PROFILE



Dilek Colak
Akdeniz University
99 PUBLICATIONS **746** CITATIONS
SEE PROFILE

Derya Mutlu
Akdeniz University
56 PUBLICATIONS **494** CITATIONS
SEE PROFILE

Rabia Can Sarınoğlu
Marmara University
26 PUBLICATIONS **71** CITATIONS
SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:

Comparison of markers of ovarian reserve between patients with complete müllerian agenesis and age-matched fertile and infertile controls View project

Impact of a multidimensional infection control strategy on central line-associated bloodstream infection rates in pediatric intensive care units of five developing countries: Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) View project

All content following this page was uploaded by Imran Saglik on 26 April 2021.

The user has requested enhancement of the downloaded file.

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2021;51(1):42-9
doi:10.5222/TMCD.2021.83723

Araştırma / *Research Article*

Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Çocuklarda Solunum Sinsisyal Virüsünün Saptanması ve Moleküler Analizi

Identification and Molecular Analysis of Respiratory Syncytial Virus In Children With Lower Respiratory Tract Infections

İmran Sağlık*, Dilek Çolak, Derya Mutlu**, Rabia Can Sarınoğlu***, Dilara İnan****
Nurgül Günay*****, Gözde Öngüt**, Nihal Oygür******, Oğuz Dursun******

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
**Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
***Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
****Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
*****Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Kontrol Komitesi, Antalya, Türkiye
******Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Atıf/Cite as: Sağlık İ, Çolak D, Mutlu D, Sarınoğlu RC, İnan D, Günay N, Öngüt G, Oygür N, Dursun O. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda solunum sinsisyal virüsünün saptanması ve moleküler analizi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(1):42-9.

ÖZ

Amaç: *Bu çalışma, alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) nedeniyle hastanemizde tedavi gören çocuk hastalarda saptanan solunum sinsityal virüsü (RSV) suşlarının genotipini belirlemek ve moleküler ilişkilerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.*
Yöntem: *Aralık 2012-Mayıs 2013 tarihlerinde, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde ASYE tanısı konulan 72 hastadan nazofarengeal sürüntü alınmıştır. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) (RealStar RSV RT-PCR, Altona Diagnostics) yöntemiyle 28 RSV A ve 1 RSV B belirlenmiş, RSV A suşlarının 20'sinin RSV G geninin bir bölümüne dizi analizi yapılmıştır. Nükleotid dizileri ClustalX programı (sürüm 2.1) ile analiz edilmiştir. Filogenetik ağaç MEGA (sürüm 6.06) yazılımı kullanılarak "neighbor-joining" yöntemiyle oluşturulmuştur.*
Bulgular: *Hastaların ortanca yaşı 35 gün (8-6061) olarak belirlenmiştir. Dizi analizi yapılan 20 izolat RSV-A genotip GA2 olarak tiplendirilmiştir. On bir RSV-A izolatı birbiri ile identik bulunmuş, bunların altısının hastane kaynaklı, beşinin ise toplum kaynaklı RSV enfeksiyonu olduğu belirlenmiştir. İdentik olan ve nozokomiyal enfeksiyon düşünülen altı hastanın dördünün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (prematür), birinin yenidoğan kliniğinde, birinin ise pediatrik hematoloji-onkoloji kliniğinde olduğu saptanmıştır. Enfeksiyonun belirlenmesiyle standart izolasyon önlemleri gözden geçirilmiş ve virüsün yayılması önlenmiştir. Dizileme yapılan tüm hastalar bölgemizde yaşamaktaydı. Toplum kaynaklı enfeksiyonu olan hastalardan beşinin identik suşla, dokuz hastanın isevbunlardan filogenetik olarak farklı suşlarla enfekte olduğu görülmüştür.*
Sonuç: *Hastanemizde çocuklarda nozokomiyal ve toplum kaynaklı RSV A enfeksiyonlarına yol açan suşlar GA2 alt tipindedir. Bölgemizde toplum kaynaklı enfeksiyonlarda identik suşlar saptanmış ve bu suşlar nozokomiyal enfeksiyonlara da yol açmıştır. Nozokomiyal enfeksiyon açısından riskli kliniklerde RSV enfeksiyonlarının sıklığının takibi, moleküler mikrobiyolojik analizlerin yapılması ve standart izolasyon önlemlerinin uygulanması önemlidir.*

Anahtar kelimeler: *Solunum yolu enfeksiyonu, RSV, nozokomiyal, pediatri*

ABSTRACT

Objective: *This study was performed with the aim to define the genotypes of RSV strains in pediatric patients with lower respiratory tract infections (LRTIs), and to evaluate their molecular correlations.*
Method: *Nasopharyngeal swab samples were obtained from 72 patients with LRTI, between December 2012 and May 2013, in the Pediatrics Department of Akdeniz University Hospital. Twenty- eight RSV-A isolates and one RSV-B isolate were determined by real-time PCR (RealStar RSV RT-PCR, Altona Diagnostics). The part of the G gene was sequenced for genotyping 20 RSV-A strains. Nucleotide sequences were analyzed with ClustalX program (version 2.1). The phylogenetic tree was constructed with "neighbor-joining" by the using the MEGA (version 6.06) software.*
Results: *The median age of the patients were 35 days (range: 8-6061). All RSV-A isolates were identified as genotype GA2. Eleven isolates were identical; six of them caused hospital-acquired and five community-acquired RSV infections. Six patients were considered to have nosocomial infections including 4 cases in the Neonatal Intensive Care Unit (premature), one in the Neonatal Clinics and one in the Pediatric Hematology-Oncology Clinics. Five of eleven identical isolates were identified in patients with community-acquired infections.*
Conclusion: *Nosocomial and community-acquired RSV infections in our hospital were caused by RSV A GA2 subtype. Identical strains were detected in community- acquired infections in the same region, and; these strains also caused nosocomial infections. Monitoring of RSV infections, detecting of genotype with molecular microbiological analysis and applied standard isolation precautions are important in clinics at increased risk for nosocomial infections.*

Keywords: *Respiratory tract infection, RSV, nosocomial, pediatri*

Alındığı tarih / Received:
23.05.2020 / 23.May.2020
Kabul tarihi / Accepted:
09.11.2020 / 09.November.2020
Yayın tarihi / Publication date:
31.03.2021 / 31.March.2021

ORCİD Kayıtları

İ. Sağlık 0000-0003-0864-4989
D. Çolak 0000-0002-8739-0130
D. Mutlu 0000-0002-6786-137X
R. Can Sarınoğlu 0000-0001-9222-8659
D. İnan 0000-0002-7551-6728
N. Günay 0000-0001-6868-2552
G. Öngüt 0000-0003-2808-1829
N. Oygür 0000-0001-8790-6136
O. Dursun 0000-0001-5482-3780

✉ imransaglik@gmail.com

© Telif hakkı Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Copyright Turkish Society of Microbiology. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY)

GİRİŞ

Solunum sinsityal virüs (Respiratuar sinsityal virus; RSV) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de, çocuklarda görülen alt solunum yolu enfeksiyonlarının (ASYE) en önemli nedenidir. Kötü yaşam koşullarında ve küçük yaş gruplarında enfeksiyonun sıklığı artmaktadır. Yaşam koşullarının göreceli olarak kötü olduğu gelişmekte olan ülkelerde ASYE nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların %27-96'sından RSV'nin sorumlu olduğu ve çoğunun altı aydan küçük olduğu bildirilmiştir. Tanıda kullanılan yöntemlerin duyarlılıklarına ve mevsimsel özelliklere göre de virüsün saptanma sıklığı değişebilmektedir[1-3]. Daha önce merkezimizde yapılan bir çalışmada %26.5 RSV pozitifliği olduğu ve oranın erken yaşlarda daha da yükseldiği saptanmıştır[3]. Özellikle küçük çocuklarda ve immün düşkün hastalarda RSV enfeksiyonunun morbiditesi ve mortalitesi de artmaktadır[4-7].

Tek sarmallı, negatif iplikli bir RNA virüsü olan RSV genomu yapısal olmayan protein (NS) 1 ve NS2, nükleokapsid protein (N), fosfoprotein (P), matriks proteini (M), küçük hidrofobik protein (SH), bağlanma glikoprotein (G), füzyon glikoprotein (F), transkripsiyon düzenleyici proteinler M2-1 ve M2-2 ve büyük bir polimeraz (L) içeren 11 proteini kodlayan 10 gen bölgesi içerir[8]. Yüzey glikoproteinleri olan G ve F nötralizan antikor yanıtını uyarırlar ve aşı çalışmalarının hedefidirler. G proteininin C terminal bölgesi moleküler analizler için sıklıkla kullanılmaktadır[9-11]. Virüs, moleküler ve antijenik analizler sonucu G proteinindeki değişiklere göre iki gruba (RSV A ve B); bunlarda alt gruplara (genotiplere) ayrılmıştır. RSV A ve B hem toplumda hem de hastane kliniklerinde dolaşarak enfeksiyonlara neden olmakla birlikte, mevsimsel olarak görülen epidemilerde genellikle biri hâkimiyet göstermektedir [12,13].

Bir yaşına kadar çocukların % 50'sinde ilk RSV enfeksiyonu görülmekte ve virüs antijenik olarak farklı alt tipleriyle yaşam boyu yineleyen enfeksiyonlara yol açmaktadır[14]. RSV enfeksiyonları mevsimsel dağılım gösterdiğinden, kış aylarında sıklığı artmaktadır. Enfeksiyonların önlenmesi için aşı ve antiviral ajanların çalışmaları devam etmekte ancak henüz etkinliği kesin kanıtlanmış bir yöntem bulunmamaktadır[10]. Toplumda bulunan RSV tiplerinin moleküler ve epidemiyolojik özelliklerinin belirlenmesi, varsa yeni genotiplerin erken saptanarak salgınların kontrolüne ve aşı çalışmalarına katkıda bulunacaktır. Ülkemizde bu alanda yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır[11].

RSV çocuk yaş grubunda nozokomiyal solunum yolu enfeksiyonlarının da başlıca nedenidir. Özellikle yenidoğan kliniklerinde ve immün düşkün hasta gruplarında RSV'ye bağlı nozokomiyal salgınlar bildirilmiştir[4-7].

Bu çalışma, hastanemizin aynı bölümlerinde tedavi gören hastalarda eşzamanlı olarak RSV enfeksiyonu saptanması üzerine planlanmıştır. ASYE nedeniyle çocuk sağlığı ve hastalıkları bölümünde tedavi gören çocuk hastalardan saptanan RSV suşlarının tanımlanması, tiplendirilmesi ve moleküler ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Aralık 2012 ve Mayıs 2013 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniklerinde ASYE nedeniyle tedavi gören 72 çocuktan (35 kadın, 37 erkek) nazofarengeal sürüntü örnekleri flocked eküvyon (Copan Diagnostics, Brescia, İtalya) ile alınarak, viral taşıma besiyeri (VTB) içeren tüp (Copan Diagnostics, Brescia, İtalya) içinde laboratuvara ulaştırılmıştır. Hastalara ait demografik bilgiler kaydedilmiştir. Gerçek-zamanlı PCR testi ile (RealStar RSV RT-PCR kit, Altona Diagnostics) RSV A ve B RNA araştırılmıştır. Saptanan nükleik asit miktarı dizileme için yeterli olabilecek 20 RSV A örneğine dizi analizi uygulanmıştır.

Dizileme ve Filogenetik Analiz: Yirmi RSV A geni için, RSV G bölgesi dizilenmiştir. Kısaca, total nükleik asit manyetik boncuk temelli otomatize bir sistemle ekstrakte edilmiş (EZ1 Virus Mini Kit v2.0; Qiagen, Germany); ters transkripsiyon reaksiyonu PrimeScript

RT Reagent (Takara, Japan) testi ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. G proteininin C terminali F164 (5′-GTTATGACACTGGTATACCAACC-3′) ve GA480 (5′-ACAAACCACCAAACAAACCC-3′) PZR primerleri ile çoğaltılmıştır. PZR reaksiyonu 25 ml hacimle başlatılmış, Rotor-Gene (Corbett-Research, Avustralya) cihazı kullanılarak 95°′C'de 12 dakika inkübasyonun ardından sırasıyla 94, 57 ve 72°C'de birer dakika süre ile 35 ısı döngüsü ile amplifikasyon gerçekleştirilmiştir. Amplikonlar agaroz jel elektroforezine tabi tutulmuş ve QI Aquick jel ekstraksiyon kiti (Qiagen, Almanya) kullanılarak jel ekstraksiyonu uygulanmıştır. Dizileme reaksiyonları her iki primer (F164 ve GA480) kullanılarak Sanger yöntemiyle Macrogen (Amsterdam, Hollanda) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmadan elde edilen ve GenBank'dan ulaşılan nükleotid dizileri ClustalX programı (sürüm 2.1) ile analiz edilmiştir. Filogenetik ağaç MEGA (sürüm 6.06) yazılımı kullanılarak neighbor-joining yöntemi ile oluşturulmuştur.

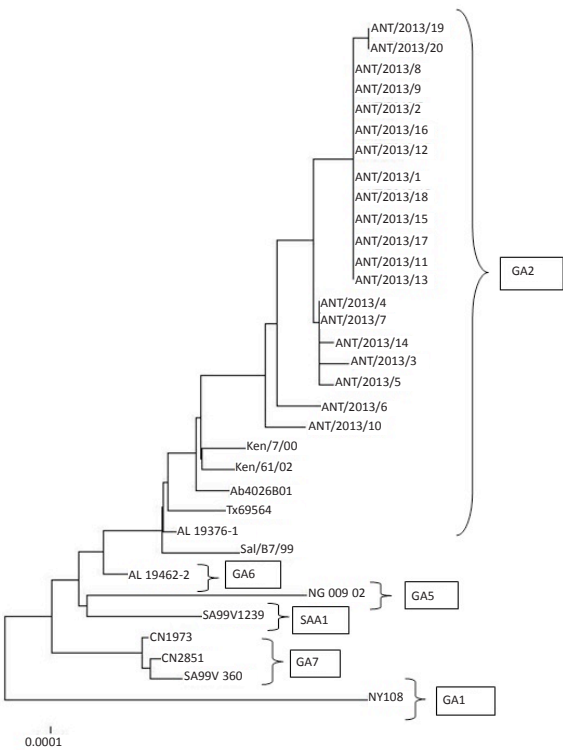
BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların median yaşı 35 gün (aralık: 8 - 6061) olarak bulunmuştur. ASYE tanısı olan 72 çocuktan 29'unda (%40.3) RSV enfeksiyonu [(28 RSV A (%38.8) ve bir RSV B (%1.38)] saptanmıştır.

Pozitif bulunan 28 örnekte (%96.5) RSV A belirlenmiştir. Dizilenen 20 örneğin tümü RSV A genotip GA2 olarak saptanmıştır. Dizileme yapılan örneklerin alındığı 20 hastanın %42.1'inde (%21.1 prematür, %10.5 konjenital kalp hastalıklı, %10.5 maligniteli) komorbid hastalık/etken olduğu belirlenmiştir. Pozitif örnekler [Aralık (%15), Ocak (%25), Şubat (%35), Nisan (%10) ve Mayıs (%10)] bu aylara göre farklı oranlarda görülmüştür.

Genom dizilemesi sonrasında yapılan filogenetik analiz Şekil 1'de gösterilmiştir. On bir RSV A suşu (ANT/2013/1, ANT/2013/2, ANT/2013/8, ANT/2013/9, ANT/2013/11, ANT/2013/12, ANT/2013/13, ANT/2013/15, ANT/2013/16, ANT/2013/17 ve ANT/2013/18) birbiri ile identik bulunmuştur (Tablo 1). Bunların beşinin toplum kaynaklı (ANT/2013/1, ANT/2013/2, ANT/2013/11, ANT/2013/12, ANT/2013/16) olduğu saptanmış olup; ikiz kardeşden alınan ve ilk saptanan (05 Ocak 2013) iki suşun (ANT/2013/1 ve ANT/2013/2) nozokomiyal bulaşların kaynağı olduğu düşünülmüştür.

İdentik olan onbir suştan altısının (ANT/2013/8, ANT/2013/9, ANT/2013/13, ANT/2013/15, ANT/2013/17 ve ANT/2013/18) nozokomiyal enfeksiyon etkeni olduğu görülmüştür. Bu altı hastada komorbid hastalık/etken olduğu saptanmıştır; dördünün prematür (yenidoğan yoğun bakım bölümünde), birinin konjenital kalp anomalisi (yenidoğan kliniğinde olup öncesinde yenidoğan yoğun bakım biriminde de yatmıştır), birinin ALL (kök hücre nakli sonrası pediatrik hematoloji onkoloji kliniğinde) tedavisi gören hastalar olduğu tespit edilmiştir. İlgili tarihlerde hastanemizde bu üç klinik aynı koridorda



Şekil 1. Dizilenen suşların filogenetik analizi. Değerlendirilen genom dizileri ANT/2013/1'den ANT/2013/20'ye kadar isimlendirilmiş, Genbank'tan elde edilen farklı genotipler de referans suşlarla birlikte filogenetik ağaçta gösterilmiştir.

Tablo 1. RSV saptanan ve moleküler analizi yapılan hastaların özellikleri.

No	Yaş (gün)	Klinik Tanı	Ek Klinik Tanı	Klinik
ANT/2013/1*	45	Bronkopnömoni[β]	Yok	Yenidoğan Kliniği
ANT/2013/2*	45	Bronşiolit[β]	Yok	Yenidoğan Kliniği
ANT/2013/3	32	Bronkopnömoni[β]	Yok	Yenidoğan Yoğun Bakım
ANT/2013/4	18	Bronşiolit[β]	Yok	Yenidoğan Kliniği
ANT/2013/5	9	Bronşiolit[β]	Yok	Yenidoğan Kliniği
ANT/2013/6	15	Bronşiolit[β]	Yok	Yenidoğan Kliniği
ANT/2013/7	23	Bronşiolit[β]	Yok	Yenidoğan Kliniği
ANT/2013/8*	35	Bronkopnömoni[¥]	Konjenital Kalp Hastalığı	Yenidoğan Kliniği/ qYenidoğan Yoğun Bakım
ANT/2013/9*	41	Bronkopnömoni[¥]	Prematür doğum	Yenidoğan Yoğun Bakım
ANT/2013/10	45	Bronkopnömoni[β]	Yok	Yenidoğan Kliniği
ANT/2013/11*	31	Bronşiolit[β]	Yok	Yenidoğan Kliniği
ANT/2013/12*	30	Bronşiolit[β]	Yok	Yenidoğan Kliniği
ANT/2013/13*	22	Bronkopnömoni [¥]	Prematür doğum	Yenidoğan Yoğun Bakım
ANT/2013/14	34	Bronşiolit[β]	Yok	Yenidoğan Kliniği
ANT/2013/15*	18	Bronkopnömoni[¥]	Prematür doğum	Yenidoğan Yoğun Bakım
ANT/2013/16*	29	Bronkopnömoni[β]	Konjenital Kalp Hastalığı	Yenidoğan Yoğun Bakım
ANT/2013/17*	37	Bronkopnömoni[¥]	Prematür doğum	Yenidoğan Yoğun Bakım
ANT/2013/18*	4484	Bronkopnömoni[¥]	KHN (ALL)	Pediatri Hematoloji Onkoloji Kliniği /Yoğun Bakım
ANT/2013/19	1985	Bronkopnömoni[β]	KHN (Nöroblastom)	Pediatri Hematoloji Onkoloji Kliniği
ANT/2013/20	2015	Bronkopnömoni[β]	Nöroblastom (ex)	Pediatri Hematoloji Onkoloji Kliniği/Yoğun Bakım

** Filogenetik olarak identik suşlar, ilk iki suşun nozokomiyal bulaşların kaynağı oldukları düşünülmüştür.*
[¥] Nozokomiyal enfeksiyon gelişen hastalar koyu renkle yazılmıştır.
[β] Toplum kaynaklı enfeksiyon gelişen hastalar.
KHN: Kök Hücre Nakli

olup otomatik açılır kapı ile ayrılmaktadır. Pediatrik hematoloji onkoloji kliniğinde tedavi gören iki hastadan ise toplum kaynaklı iki identik suş (ANT/2013/19 ve ANT/2013/20) saptanmıştır.

Toplum kaynaklı enfeksiyonu olan dokuz hastada filogenetik olarak (identik olan 11 suştan) farklı suşlar belirlenmiştir. Bu dokuz suştan ikisi identik olup (ANT/2013/4, ANT/2013/7) yenidoğan kliniğindeki iki hastada belirlenmiştir. Bu iki hastanın Antalya'nın aynı bölgesinde ikamet ettikleri öğrenilmiştir. Toplum kaynaklı olanlar içinde identik olan diğer ikisi ise (ANT/2013/19, ANT/2013/20) pediatrik hematoloji onkoloji kliniğinde tedavi gören iki hastadan elde edilmiştir ve bunların nozokomiyal olan 11 suşa filogenetik olarak yakın olduğu görülmüştür.

TARTIŞMA

RSV'nin genotip sayısı ve antijenik çeşitliliği fazladır ve dünyada çeşitli epidemiyolojik ve moleküler çalışmalar sonucu yeni suşlar bildirilmektedir. G ve F gen bölgelerindeki yüksek mutasyon oranı virüsün antijenik yapısının değişmesine ve farklı genotiplerin neden olduğu yineleyen enfeksiyonlara neden olmaktadır. RSV-A 11 (ON1, GA1-GA7, SAA1, NA1 ve NA2) alt tipe ayrılmıştır[8]. RSV-A ON1 son yıllarda saptanmış ve toplumda daha hızlı yayıldığı bildirilmiştir[10]. Bir RSV mevsimi boyunca farklı genotiplerin birlikte dolaşabileceği ve baskın genotipin yıllara ve bölgelere göre değişebileceği bildirilmiştir[10,14,15]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada aynı dönemde mevsimsel olarak RSV A'nın baskın olarak görüldüğü ve farklı genotiplerin saptandığı bildirilmiştir[11]. Bizim çalışmamızda sadece bir hastada RSV B genotipi saptanmış olup, dizilenen toplum kaynaklı ve nozokomiyal enfeksiyon olan hastaların tümünden RSV A GA2 genotipi belirlenmiştir. Çalışmamızın tek merkezde oranla az sayıda örnekle yapılması ve çalışılan hasta grubu arasında bulaşların olmasının bu sonuca neden olabileceği düşünülmüştür. RSV GA2 alt tipi dünyada yaygın olup; Çin[14], İran[15], Güney Afrika[16] ve Amerika [13,17,18] gibi çeşitli ülkelerden bildirilmiştir. Çalışmamızda dizilenen suşlar gen bankasından elde edilen suşlarla karşılaştırıldığında Kenya (Ken/7/00) (Ken/61/02)[19], Güney Afrika (Ab4026B01)[16] ve Amerika'dan (TX69564)[13] bildirilen suşlarla ilişkili bulunmuştur.

RSV enfeksiyonu normal toplumda sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu olarak başlar ve genellikle ciddi tedavi gerektirmeden veya hafif destek/tıbbi tedavi ile iyileşebilir. Ancak immün sistemin tam gelişmediği yenidoğan/erken çocukluk döneminde veya immün yetmezlikli hastalarda (kök hücre nakli, solid organ nakli, hematolojik malignite vb.) enfeksiyon hızlı ve kolay bir şekilde alt solunum yollarını tutabilir ve ciddi tedavi gerektiren ağır klinik enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. Üstelik bu hastalarda viral yük arttığından ve viral saçılma dönemi uzadığından bulaştırıcılık riski fazladır[6,18,20-22]. Çalışmamızda biri nozokomiyal biri de toplum kaynaklı RSV enfeksiyonu olan iki hastada (ALL, nöroblastom) ağır solunum yetmezliği tablosu gelişmiş, hastalardan biri ölmüştür. RSV-A suşlarıyla enfekte olan çocuklarda daha ağır klinik bulgular ortaya çıktığını belirten araştırıcılar olmakla birlikte; genotipler arasında klinik bir farklılık bildirmeyen çalışmalar da vardır[10,11]. Çalışmamızda tüm hastaların RSV-A suşu ile enfekte olduğu belirlenmiş, klinik bulgular açısından bir karşılaştırma yapılamamıştır.

RSV enfeksiyonlarının sıklığı mevsimsel dağılım göstermektedir[14]. Ilıman iklimlerde geç sonbahar, kış ve erken ilkbahar dönemlerinde enfeksiyon beklenmektedir[10]. Ülkemizdeki çalışmalarda RSV'nin sıklıkla Aralık ve Mart ayları arasında görüldüğü ve Ocak ayında pik yaptığı bildirilmiştir[2,11]. Çalışmamızda, örnekler Aralık-Mayıs ayları arasında alınmış; pozitif örneklerin daha önce hastanemizde yapılan benzer bir çalışmayla uyumlu olarak sıklıkla Ocak (%25) ve Şubat (%35) aylarında saptandığı görülmüştür. Enfeksiyonun sık görüldüğü ayların bilinmesi RSV salgınlarının erken belirlenmesi açısından yararlı olabilir. Bölgemizde RSV enfeksiyonları genellikle Nisan ayında sonlanmakta olup, Mayıs ayında nadir görülmektedir[3,23]. Çalışmamızda iki hastada (ANT/2013/19, ANT/2013/20) Mayıs ayında toplum kökenli RSV saptanmıştır. Bu hastalarda, immün yetmezlikleri nedeniyle (kök hücre nakli ve nöroblastom), enfeksiyona yatkınlığın olduğu ve viral saçılmanın uzadığı düşünülmüştür. RSV enfeksiyonlarında klinik bulgular, bağışıklık sorunu olmayan çocuklarda ortalama 4-10 gün sürmektedir. Anak ve ark[22]. onkoloji hastalarında kısa süre içinde tekrarlayan RSV enfeksiyonları bildirmiş, ancak etkeni tiplendirmedikleri için reenfeksiyon ya da uzamış enfeksiyon ayrımı yapmamışlardır.

Özellikle RSV enfeksiyonu açısından riskli hastaların tedavi gördüğü bölümlerde enfeksiyonunun diğer hastalara bulaşma olasılığı daima akılda tutulmalıdır. RSV damlacık yoluyla yani; öksürme, hapşırma veya konuşma sonrası havada asılı kalan virüs partiküllerini taşıyan damlacıkların solunmasıyla bulaşabilir. Ancak yakın temas gerektirdiğinden (<1.5 m) ve büyük partiküller havada uzun süre asılı kalamadığından, hastane enfeksiyonlarında damlacık yolu birinci derece sorumlu tutulmamaktadır. Virüs tezgâh, steteskop, yatak gibi eşyaların yüzeyinde en az 6-12 saat enfeksiyöz kalabilmektedir Nozokomiyal enfeksiyonlarda genellikle sağlık çalışanları/hasta yakınları yoluyla deri temasıyla ve kontamine eşyalarla bulaş suçlanmaktadır[4,24,25]. RSV hastanede yatarak tedavi gören hastalarda yüksek oranda (pediatri kliniklerinde %20-40) bulaş oranına sahiptir ve immün düşkün hastalarda nozokomiyal salgınlara yol açabilir[20,21,24,26]. Nozokomiyal RSV enfeksiyonları genellikle yenidoğan kliniklerinde %30-70 oranında bildirilmekle birlikte farklı çalışmalarda %5.5-72 arasında oranlar da vardır[4,5,25]. Çalışmamızda nozokomiyal enfeksiyon saptanan altı hastanın tamamı komorbid hastalığa sahiptir. Thorburn ve ark.[4] pediatri yoğun bakım ünitesinde görülen nozokomiyal RSV enfeksiyonlarında %73 oranında komorbid hastalık/etken olduğunu bildirmişlerdir. Kronik akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı, nöromüsküler hastalık, primer ve kazanılmış immün yetmezlikli hastalar ve prematür doğan infantlar gibi hasta gruplarının nozokomiyal RSV enfeksiyonu ve salgınları açısından da riskli gruplar olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu hastalarda RSV enfeksiyonlarının mortalitesinin arttığı da saptanmıştır[4,6,10,26]. Çalışmamızda nozokomiyal enfeksiyon saptanan hastaların çoğunluğu (4/6) prematür olup biri (1/6) ise konjenital kalp hastalığı olan bebeklerdir. Hematoloji onkoloji klinikleri de RSV salgınları açısından riskli alanlardır[7,24,25]. Çalışmamızda ALL

olup kök hücre nakli yapılmış bir hastada nozokomiyal RSV enfeksiyonu saptanması üzerine (ANT/2013/18) standart izolasyon önlemleri hızla alınarak virüsün daha fazla yayılması önlenmiştir.

Çalışmamızda nozokomiyal bulaştığı düşünülen altı identik suş bulunmuştur. İlk olarak toplum kaynaklı enfeksiyonu olan ikiz kardeşlerden 5 Ocak'ta saptanan iki suşla (ANT/2013/1, ANT/2013/2) konjenital kalp anomalisi nedeniyle (yenidoğan yoğun bakımda) tedavi gören hastadan saptanan ve nozokomiyal olarak edinilen suşun (ANT/2013/8) identik olduğu görülmüştür. Bu suşlar ile prematür doğum nedeniyle (Yenidoğan Yoğun Bakım'da) tedavi görmekte iken nozokomiyal enfeksiyon gelişen dört hastadan saptanan suşlar (ANT/2013/9, ANT/2013/13, ANT/2013/15, ANT/2013/17) da identik bulunmuştur. Bu dört hastadan ikisi (ANT/2013/9, ANT/2013/13) yenidoğan yoğun bakım ünitesinde Şubat ayında (14 gün ara ile) diğer ikisi (ANT/2013/15, ANT/2013/17) ise yine yenidoğan yoğun bakım ünitesinde Mart ayında (üç gün ara ile) saptanmıştır. Bunlarla identik olan ve nozokomiyal bulaşan altıncı suşun (ANT/2013/18), ALL nedeniyle kök hücre nakli yapılan ve pediatri hematoloji onkoloji kliniğinde tedavi gören hastaya ait olduğu görülmüştür. Örneklerin alındığı tarihte hastanemizde yenidoğan yoğun bakım ünitesi, yenidoğan kliniği ve hematoloji onkoloji kliniği aynı koridorda yer almakta olup otomatik kapı ile birbirinden ayrılmıştır. Bu durum klinikler arasında bulaş olasılığını ve bu hastanın immün düşkün olmasının bulaşı kolaylaştırmış olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca, hastaların durumlarındaki değişmelere bağlı olarak klinikler arasında yer değiştirebilmeleri de etken suşların taşınmasına neden olabilmektedir. Hematoloji-onkoloji hastalarında nozokomiyal enfeksiyonlar raporlanmış olup ülkemizde de Beşışık ve ark. kök hücre nakli sonrasında nozokomiyal enfeksiyona bağlı olgular bildirmişlerdir[24,27,28].

RSV enfeksiyonlarının önlenmesinde bir umut ışığı olan aşı için çalışmalar devam etmektedir. Bu nedenle toplumda var olan genotiplerin saptanması gerek epidemiyolojik çalışmalar için gerekse aşı çalışmaları için önem taşımaktadır. Ülkemizde RSV aşısının yararlılığı ile yapılan ilgili bir çalışmada çocukların ve/veya hamile kadınların aşılanması maliyet etkin bulunmuştur[29].

Çalışmamızda, hastanemizde ASYE nedeniyle tedavi edilen çocuk hastalarda saptanan RSV suşlarının GA2 alt tipinde kümelendiği görülmüştür. Nozokomiyal enfeksiyon görülen tüm çocuklarda komorbit hastalıklar mevcuttur. Toplumda dolaşan RSV suşlarının nozokomiyal enfeksiyona ve/veya salgına neden olabileceği; komorbid hastalıkların bu riski arttırdığı düşünülmüştür. RSV enfeksiyonunun kontrolünde standart, damlacık ve temas yollarıyla bulaşı engelleyecek enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalı; özellikle nozokomiyal enfeksiyonlar için riskli hasta gruplarında önemle uygulanmalıdır[25,27,28]. Toplumda dolaşan RSV genotiplerinin tespiti, enfeksiyonun kontrolü ve olası etkilerinin takibi açısından yarar sağlayacağı gibi yapılacak aşı çalışmalarında da yol gösterici olacaktır.

Etik Kurul Onayı: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2020-10/29).
Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.
Finansal Destek: Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.
Hasta Onamı: Bu çalışmada hasta onamı gerekmemektedir.

Ethics Committee Approval: It was approved by the Uludağ University Faculty of Medicine, Clinical Research Ethics Committee (2020-10/29).
Conflict of Interest: There is no conflict of interest between the authors.
Funding: No funding or support was used in this study.
Informed Consent: Patient consent is not required in this study.

KAYNAKLAR

1. Weber MW, Mulholland EK, Greenwood BM: Respiratory syncytial virus infection in tropical and developing countries. Trop Med Int Health 1998;3(4):268-80. https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.1998.00213.x
2. Çiçek C, Arslan A, Karakuş HS, ve ark. Akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda solunum viruslarının prevalansı ev mevsimsel dağılımı, 2002-2014. Mikrobiyol Bul. 2015;49(2):188-200. https://doi.org/10.5578/mb.9024
3. Sağlık İ, Mutlu D, Öngüt G, ve ark. Çocuklarda respiratuvar sinsityal virüs (RSV) enfeksiyonlarının tanısında hücre kültürü ve direkt floresan antikor testi yöntemlerinin karşılaştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2015;45(1):22-9. https://doi.org/10.5222/TMCD.2015.022
4. Thorburn K, Kerr S, Taylor N, van Saene HK. RSV outbreak in a paediatric intensive care unit. J Hosp Infect. 2004;57(3):194-201. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.03.013
5. 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(4):292-4. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2010.01.013
6. Visser A, Delport S, Venter M. Molecular epidemiological analysis of a nosocomial outbreak of respiratory syncytial virus associated pneumonia in a kangaroo mother care unit in South Africa. J Med Virol. 2008;80(4):724-32. https://doi.org/10.1002/jmv.21128
7. Geis S, Prifert C, Weissbrich B, et al. Molecular characterization of a respiratory syncytial virus outbreak in a hematology unit in Heidelberg, Germany. J Clin Microbiol. 2013;51(1):155-62. https://doi.org/10.1128/JCM.02151-12
8. Zhu C, Fu S, Zhou X, Yu L. Complete genome sequence of human respiratory syncytial virus from Lanzhou, China. Genome Announc. 2017;24:5(34). https://doi.org/10.1128/genomeA.00739-17
9. Eroglu E, Singh A, Bawage S, et al. Immunogenicity of RSV F DNA vaccine in BALB/c mice. Adv Virol. 2016;2016:7971847. https://doi.org/10.1155/2016/7971847
10. Vandini S, Biagi C, Lanari M. Respiratory syncytial virus: The influence of serotype and genotype variability on clinical course of infection. Int J Mol Sci. 2017;18(8):1717. https://doi.org/10.3390/ijms18081717
11. Bayrakdar F, Kocabas CN, Altas AB, et al. Genetic variability human respiratory syncytial virus subgroups A and B in Turkey during six successive epidemic seasons, 2009-2015. J Med Virol. 2018;90:456-63. https://doi.org/10.1002/jmv.24983
12. Hause AM, Henke DM, Avadhanula V, Shaw CA, Tapia LI, Piedra PA. Sequence variability of the respiratory syncytial virus (RSV) fusion gene among contemporary and historical genotypes of RSV/A and RSV/B. PLoS One. 2017;12(4):e0175792. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175792
13. Peret TC, Hall CB, Hammond GW, et al. Circulation patterns of group A and B human respiratory syncytial virus genotypes in 5 communities in North Americ. J Infect Dis. 2000;181(6):1891-6. https://doi.org/10.1086/315508
14. Qin X, Zhang C, Zhao Y, Zhao X. Genetic variability of subgroup A and B respiratory syncytial virus strains circulating in southwestern China from 2009 to 2011. Arch Virol. 2013;158(7):1487-95. https://doi.org/10.1007/s00705-012-1552-z
15. Faghihloo E, Salimi V, Rezaei F et al. Genetic diversity in the G protein gene of human respiratory syncytial virus among Iranian children with acute respiratory symptoms. Iran J Pediatr. 2011;21(1):58-64. https://doi.org/PMC3446103
16. Madhi SA, Venter M, Alexandra R, et al. Respiratory syncytial virus associated illness in high-risk children and national characterisationof the circulating virus genotype in South Africa. J Clin Virol. 2003;27(2):180-9. https://doi.org/10.1016/s1386-6532(02)00174-9
17. Rodriguez-Fernandez R, Tapia LI, Yang CF, et al. Respiratory syncytial virus genotypes, host immune profiles and disease severity in young children hospitalized with bronchiolitis. J Infect Dis. 2017;217(1):24-34. https://doi.org/10.1093/infdis/jix543
18. Espinosa Y, San Martín C, Torres AA, et al. Genomic loads and genotypes of respiratory syncytial virus: Viral factors during lower respiratory tract infection in Chilean hospitalized infants. Int J Mol Sci. 2017;21:18(3). https://doi.org/10.3390/ijms18030654
19. Scott PD, Ochola R, Ngama M, et al. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus in Kilifi district, Kenya. J Med Virol. 2004;74(2):344-54. https://doi.org/10.1002/jmv.20183
20. Sağlık İ, Çolak D. Kök hücre aktarımı yapılan çocuklarda virüs nedenli solunum yolu enfeksiyonları. J Pediatr Inf 2017;11(1):29-34. https://doi.org/10.5578/ced.61869
21. Choi JH, Choi EH, Jin Kang H, et al. Respiratory viral infections after hematopoietic stem cell transplantation in children. J Korean Med Sci 2013;28(1):36-41.

https://doi.org/10.3346/jkms.2013.28.1.36
22. Anak S, Atay D, Unuvar A, et al. Respiratory syncytial virus infection outbreak among pediatric patients with oncologic diseases and/or BMT. Pediatr Pulmonol. 2010;45(3):307-11. https://doi.org/10.1002/ppul.21184
23. Yalaz M, Kültürsay N. Respiratuar sinsisyal virus enfeksiyonu ve riskli bebeklerde palivizumab profilaksisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2014;57(3):200-13.
24. Kalayoğlu Beşışık S, Şen F, Midilli K, ve ark. Kemik iliği nakli ünitesinde yatan üç olguda nozokomiyal solunum sinsityal virus enfeksiyonu. Mikrobiyol Bul. 2008;42(2):359-64. https://doi.org/18697436
25. Somer A. Nozokomiyal viral solunum yolu infeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi. 2006;10:63-8.
26. Mlinaric-Galinovic G, Varda-Brkic D. Nosocomial respiratory syncytial virus infections in children's wards. Diagn Microbiol Infect Dis. 2000;37(4):237-46. https://doi.org/10.1016/s0732-8893(00)00154-1
27. Jensen TO, Stelzer-Braid S, Willenborg C, et al. Outbreak of respiratory syncytial virus (RSV) infection in immunocompromised adults on a hematology ward. J Med Virol. 2016;88(10):1827-31. https://doi.org/10.1002/jmv.24521
28. Shachor-Meyouhas Y, Zaidman I, Kra-Oz Z, Arad-Cohen N, Kaais I. Detection, control, and management of a respiratory syncytial virus outbreak in a pediatric hematology-oncology department. J Pediatr Hematol Oncol. 2013;35(2):124-8. https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3182756edc
29. Pouwels KB, Bozdemir SE, Yegenoglu S, et al. Potential cost-effectiveness of RSV vaccination of infants and pregnant women in Turkey: An illustration based on Bursa data. PLoS One. 2016;30:11(9). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163567

View publication stats