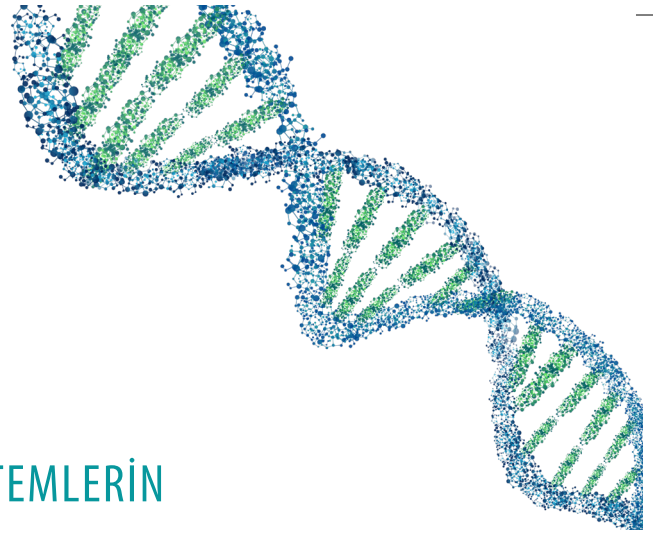


## BÖLÜM 35

# SOLUNUM YOLU VİRÜSLERİNİN TANI VE EPİDEMİYOLOJİSİNDE MOLEKÜLER YÖNTEMLERİN KULLANIMI



Gülay KORUKLUOĞLU<sup>1</sup>

Solunum yolu enfeksiyonları (SYE'ler), dünya çapında görülmeleri, toplumda yayılma kolaylığı, yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle önem arz eden bir halk sağlığı sorunudur. Dünya genelinde meydana gelen akut enfeksiyonların yaklaşık %80'ni SYE'lerden oluşmaktadır. SYE'lerin yaklaşık olarak üçte ikisinin etkeni virüslerdir. Virüsler büyük orana üst SYE neden olmalarına karşın çocuklarda, yaşlılarda, altta yatan hastalığı olan ve bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde alt solunum yolunda ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Gelişmiş ülkelerde sağlıklı bireylerde, solunum yolu virüs enfeksiyonlarından ölüm oranları daha düşüktür; bununla birlikte, az gelişmiş ülkelerde solunumyolu virüs enfeksiyonlarına bağlı görülen çocuk ölümleri oldukça yüksektir. Dünya çapında her yıl 5 yaş altı çocuk grubunda, solunum yolu virüs enfeksiyonlarından tahmini beş milyon ölüm meydana gelmektedir. Solunum yolu virüs enfeksiyonları ayrıca, iş gücü kaybı, tanı ve tedavi maliyetleri nedeniyle sosyoekonomik olarak önemli bir etkiye sahiptir.

Solunum yolu enfeksiyonlarında rol oynayan viral etkenler; influenza virüsleri, parainfluenza virüsleri, Respiratuar sinsityal virüs, insan metapnömovirüs, koronavirüsler, SARS (Severe Acute Respiratory Disease) virüsü, MERS (Middle East Respiratory Syndrome) virüsü, SARS-CoV2 virüsü, adenovirüsler, enterovirüsler, rhinovirüsler ve insan bokavirüsüdür.

### 1. İnfluenza Virüsleri

*Orthomyxoviridae* ailesinde yer alan influenza virüsleri, tek zincirli, negatif polariteli ve parçalı (segmentli) RNA genomuna sahip zarflı virüslerdir. İnfluenza virüsleri, 80-120 nm boyutunda küresel ya da uzun filamentöz partiküllerdir. Negatif polariteli tek iplikli RNA, dokuz yapısal ve bir yapısal olmayan proteini kodlar. İnfluenza virüsleri, yapısal proteinlerden nükleoprotein (NP) ve matriks (M) proteinlerindeki antijenik farklılıklara göre A, B ve C olmak üzere üç tipe ayrılır. Yüzey glikoproteinleri olan hemaglütinin (HA) ve nöraminidaz (NA) ise genetik mutasyonlara bağlı olarak sıklıkla antijenik değişiklik göstermektedir. Yüzey proteinlerinde

<sup>1</sup> Prof. Dr., Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ulusal Viroloji Referans Laboratuvarları, Ankara

rilmiş, bulaşmanın olduğu kişiler arasında hastane personelinin de bulunduğu olgular saptanmıştır <sup>63</sup>.

hMPV Vero ve A-549 hücrelerinde zayıf, MDCK ve MRC-5 hücrelerinde zor, LLC-MK2 ve HEp-2 hücrelerinde iyi ürer. Virüs, ilk olarak Hollanda'da tMK (tersiyer maymun hücrelerinde) hücre dizisinde izole edilmiştir. Diğer hücre dizilerinin duyarlılıkları düşük olduğu için hMPV tanısında kullanılmamaktadır. Hücre kültürü büyüme ve idame ortamlarına tripsinin eklenmesi virüs izolasyonunu kolaylaştırılır.

### 15.3. Tanı

Virüs, klinik örnekler incelendiğinde elektron mikroskopunda görülebilir. Tek tabakalı kültürlerde hMPV ile enfekte hücreler ve hücrelerde oluşturduğu sitopatik etki, ışık mikroskobu ile kolaylıkla ayırt edilir. Bugüne kadar moleküler yöntemlerde hMPV'nin N, P, F, M, L gibi birçok geni, amplifikasyonda primer hedef olarak kullanılmıştır. RT-PCR'nin kullanıldığı ilk çalışmaların çoğunda L geni hedef almıştır. RT-PCR testi duyarlılık, özgüllük ve uygulama süresi açısından viral kültürden daha üstün görünmektedir. Ancak, RT-PCR testi pahalı, teknik açıdan zor ve sadece moleküler tanı alt yapısı olan laboratuvarlar tarafından uygulanabilmektedir. <sup>61</sup>.

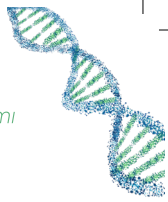
### 15.4. Tedavi, Korunma ve Kontrol

hMPV enfeksiyonlarında, profilaksi ya da tedavide kullanılabilecek "Food and Drug Administration" (FDA) tarafından onay verilmiş herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Sülfatlanmış bir sialil lipidi olan NMSO3, hMPV'nin replikasyonunu in vitro olarak inhibe etmiştir. Henüz etkene karşı geliştirilmiş bir aşı mevcut değildir. Aşı geliştirilmesi için çok çeşitli stratejiler bulunmaktadır. Bunların etkileri ve güvenilirlikleri araştırılmaktadır <sup>64-66</sup>.

### Kaynaklar

1. Javanian M, Barary M, Ghebrehewet S, Koppolu V, Vasigala V, Ebrahimpour S. A brief review of influenza virus infection. *J Med Virol.* 2021;93(8):4638-46.
2. Hutchinson EC. Influenza Virus. *Trends Microbiol.* 2018;26(9):809
3. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related cri-

4. Petrova VN, Russell CA. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(1):47-60.
5. Ryu S, Cowling BJ. Human Influenza Epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2021;11(12).
6. Vemula SV, Zhao J, Liu J, Wang X, Biswas S, Hewlett I. Current Approaches for Diagnosis of Influenza Virus Infections in Humans. *Viruses.* 2016;8(4):96.
7. Lampejo T. Influenza and antiviral resistance: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(7):1201-8
8. Amarasinghe GK, Arechiga Ceballos NG, Banyard AC, Basler CF, Bavari S, Bennett AJ, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2018. *Arch Virol.* 2018;163(8):2283-94.
9. Branche AR, Falsey AR. Parainfluenza Virus Infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(4):538-54.
10. Liu WK, Liu Q, Chen DH, Liang HX, Chen XK, Huang WB, et al. Epidemiology and clinical presentation of the four human parainfluenza virus types. *BMC Infect Dis.* 2013;13:28.
11. Pawelczyk M, Kowalski ML. The Role of Human Parainfluenza Virus Infections in the Immunopathology of the Respiratory Tract. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(3):16.
12. Rafeek RAM, Divarathna MVM, Noordeen F. A review on disease burden and epidemiology of childhood parainfluenza virus infections in Asian countries. *Rev Med Virol.* 2021;31(2):e2164.
13. Somerville LK, Ratnamohan VM, Dwyer DE, Kok J. Molecular diagnosis of respiratory viruses. *Pathology.* 2015;47(3):243-9.
14. Zhang N, Wang L, Deng X, Liang R, Su M, He C, et al. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. *J Med Virol.* 2020;92(4):408-17.
15. Chibanga VP, Dirr L, Guillon P, El-Deeb IM, Bailly B, Thomson RJ, et al. New antiviral approaches for human parainfluenza: Inhibiting the haemagglutinin-neuraminidase. *Antiviral Res.* 2019;167:89-97.
16. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(1):277-319.
17. Chatterjee A, Mavunda K, Krilov LR. Current State of Respiratory Syncytial Virus Disease and Management. *Infect Dis Ther.* 2021;10(Suppl 1):5-16.
18. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, Rodriguez-Tenreiro C, Sly P, Ramilo O, et al. Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. *J Infect Dis.* 2018;217(9):1356-64.
19. Palmenberg AC, Gern JE. Classification and evolution of human rhinoviruses. *Methods Mol Biol.* 2015;1221:1-10.
20. Vandini S, Biagi C, Fischer M, Lanari M. Impact of Rhinovirus Infections in Children. *Viruses.* 2019;11(6).
21. Esneau C, Duff AC, Bartlett NW. Understanding Rhinovirus Circulation and Impact on Illness. *Viruses.* 2022;14(1).
22. Jacobs SE, Lamson DM, St George K, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(1):135-62.
23. Royston L, Tapparel C. Rhinoviruses and Respiratory Enteroviruses: Not as Simple as ABC. *Viruses.* 2016;8(1).
24. Dunn JJ. Enteroviruses and Parechoviruses. *Microbiol Spectr.* 2016;4(3).
25. Lugo D, Krogstad P. Enteroviruses in the early 21st century: new manifestations and challenges. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(1):107-13.
26. Harvala H, Broberg E, Benschop K, Berginc N, Ladhani S, Susi P, et al. Recommendations for enterovirus diagnosti-



- cs and characterisation within and beyond Europe. *J Clin Virol*. 2018;101:11-7.
27. Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Nov;24(11):223-7.
  28. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):155-170.
  29. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020 Apr;42(1):3-11.
  30. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565-574.
  31. van der Hoek L, Pyrc K, Berkhout B. Human coronavirus NL63, a new respiratory virus. *FEMS Microbiol Rev*. 2006 Sep;30(5):760-73.
  32. Chakraborty A, Diwan A. NL-63: A better surrogate virus for studying SARS-CoV-2. *Integr Mol Med*. 2020;7:1-9.
  33. Lim YX, Ng YL, Tam JP, Liu DX. Human Coronaviruses: A Review of Virus-Host Interactions. *Diseases*. 2016 Jul 25;4(3):26.
  34. Woo PC, Lau SK, Yip CC, Huang Y, Yuen KY. More and More Coronaviruses: Human Coronavirus HKU1. *Viruses*. 2009 Jun;1(1):57-71.
  35. Frances Eun-Hyung Lee MD, John J. Treanor MD, in Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (Sixth Edition), 2016
  36. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016 Jun;24(6):490-502.
  37. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23.
  38. Lu G, Wang Q, Gao GF. Bat-to-human: spike features determining 'host jump' of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. *Trends Microbiol*. 2015 Aug;23(8):468-78.
  39. Wang LF, Eaton BT. Bats, civets and the emergence of SARS. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2007;315:325-44. doi: 10.1007/978-3-540-70962-6\_13. PMID: 17848070; PMCID: PMC7120088.
  40. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018 Feb;23(2):130-137.
  41. Nascimento Junior JAC, Santos AM, Quintans-Júnior LJ, Walker CIB, Borges LP, Serafini MR. SARS, MERS and SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2020 Aug;30(8):567-579.
  42. Al Johani S, Hajeer AH. MERS-CoV diagnosis: An update. *J Infect Public Health*. 2016 May-Jun;9(3):216-9.
  43. Mackay IM, Arden KE. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virol J*. 2015;12:222.
  44. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):155-170.
  45. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, Cao Y, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020;181(5):1016-1035.e19
  46. Mittal A, Manjunath K, Ranjan RK, Kaushik S, Kumar S, Verma V. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLoS Pathog*. 2020 21;16(8):e1008762.
  47. Christensen BB, Azar MM, Turbett SE. Laboratory Diagnosis for SARS-CoV-2 Infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2022 ;36(2):327-347.
  48. Mistry P, Barmania F, Mellet J, Peta K, Strydom A, Viljoen IM, et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. *Front Immunol*. 2022;12:809244.
  49. Anderson PO. Maternal Vaccination and Breastfeeding. *Breastfeed Med*. 2019;14(4):215-217.
  50. Broccolo F, Falcone V, Esposito S, Toniolo A. Human bocaviruses: Possible etiologic role in respiratory infection. *J Clin Virol*. 2015 Nov;72:75-81.
  51. Nemerow GR, Pache L, Reddy V, Stewart PL. Insights into adenovirus host cell interactions from structural studies. *Virology*. 2009;384(2):380-388
  52. Vellinga J, van der Heijdt S, Hoeben RC. The adenovirus capsid: Major progress in minor proteins. *The Journal of General Virology*. 2005;86(Pt 6):1581-1588
  53. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute respiratory disease associated with adenovirus serotype 14—Four states, 2006-2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2007;56:1181
  54. Smith JG, Wiethoff CM, Stewart PL, Nemerow GR. Adenovirus. In: *Cell Entry by Non-Enveloped Viruses*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010. pp. 195-224
  55. De Clercq E. Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir, and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(4):569-596
  56. Lu X and Erdman DD. Molecular typing of human adenovirus by PCR and sequence of a partial region of the hexon gene. *Arch Virol*. 2006; 151(8):1587-602.
  57. Lu X, Trujillo-Lopez E, Lott L, Erdman DD. Quantitative real-time PCR assay panel for detection and type-specific identification of the epidemic respiratory human adenoviruses. *external icon J Clin Microbiol*. 2013; 51(4):1089-1093.
  58. Lu X and Erdman DD. Quantitative real-time PCR assays for identification of species C human adenoviruses. *J Virol. Method*. 2016; 237:174-178.
  59. World Health Organization: The world health report 2000-health systems. Improving performance, World Health Organization, Geneva, 2000.
  60. Somer A. Solunum yolu viral enfeksiyonunda yenilikler. *Ankem Derg* 2006;20(3):234-9.
  61. Chan PK, Tam JS, Lam CW et al. Human metapneumovirus detection in patients with severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2003;9(9):1058-62.
  62. Stockton J, Stephenson I, Fleming D, Zambon M. Human metapneumovirus as a cause of community acquired respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 2002;8(9):897-901.
  63. Greensill J, Mc Namara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003;9(3):372-5.
  64. Kahn JS. Epidemiology of human metapneumovirus. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(3):546-47.
  65. Gökmen AA, Çiçek C, Saz EU, Özananar Y, Duyu M. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda insan metapnömovirüs prevalansının saptanması. *Mikrobiyol Bul* 2012;46(4):614-23
  66. Tang Yi-Wei, Crowe JE, (Çeviri ed. Uyar Y). Respiratory syncytial virus and human metapneumovirüs. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC. 9. baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2009;1361-77.