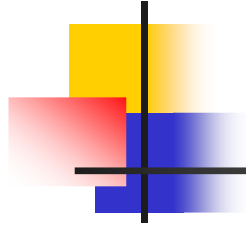




# SOLUNUM SİSTEMİNDE ENFEKSİYON YAPAN VİRUSLAR

---

Dr. Tuncer ÖZEKİNCİ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ  
Anabilim Dalı



- 
1. Influenza virus
  2. Parainfluenza virus
  3. Solunum sinsisyal virus (RSV)
  4. Adenovirus
  5. Koronavirus
  6. Rhinovirus



# Myxovirus

Ortomyxovirus  
- İnfluenza

Paramyxovirus  
-Kızamık  
-Kabakulak  
-**Parainfluenza**  
-RSV

**Mukoзалardaki müsin tabakasına olan ilgilerinden dolayı; Myxovirus**



# Orthomyxoviridae

---

- Büyüklük ve morfolojik özellikleri olarak farklılık gösterdiklerinden Paramyxovirusedan ayrılarak Orthomyxovirus adını almıştır
- Bu grup içinde yalnızca grip etkeni olan **İNFLUENZA VİRUSU** bulunur,



# İNFLUENZA VİRUSU

---

- İnfluenza virusu Orthomyxoviridae ailesinden bir RNA virusudur.
- İnfluenza virusunun A, B ve C olmak üzere üç tipi olmakla birlikte, insanlarda grip hastalığı etkeni olan tip A ve tip B'dir.



# Morfoloji

---

- Pleomorfik yapıdadır,
- Büyüklükleri 80-120nm kadardır,
- Negatif polariteli tek iplikçik RNA'dan oluşan helikal yapıda genomu vardır,
- RNA'ları 8 segmentten oluşur ve bu segmentlerden her birisi hemaglutinin ve neuraminidaz gibi proteinlerin yapımından sorumludur,

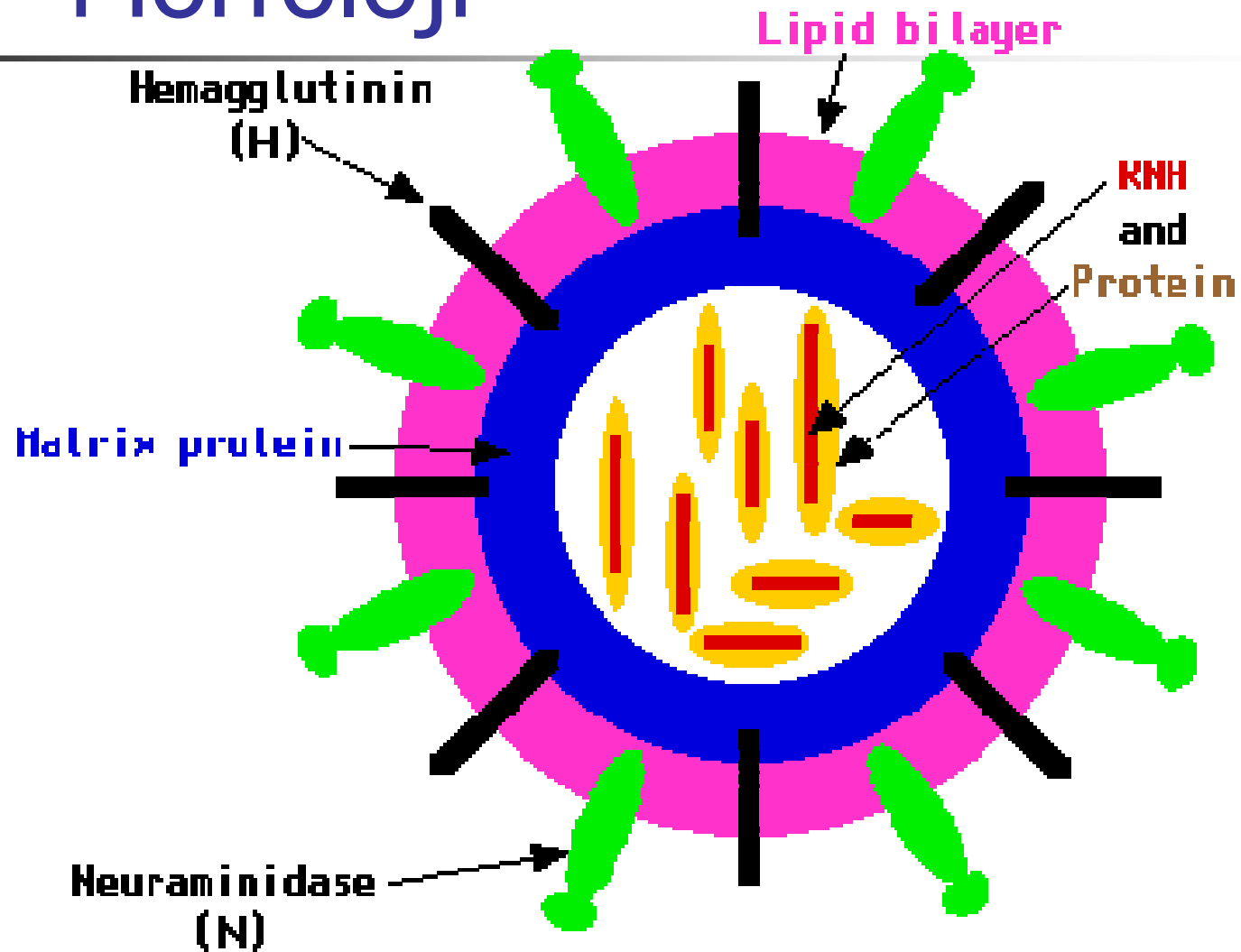


# Morfoloji

---

- Viral genom içerisinde Ag'ik yapıdan sorumlu nükleoproteinler bulunur,
- Helikal simetrik kapsidi vardır,
- Kapsidin dışında matrix proteinleri, en dışta lipid zarf bulunur,
- Zarfın üzerinde 10 nm çapında dikensi çıkıntılar (hemagglutinin ve neuraminidaz)

# Morfoloji







# Sınıflandırma

---

- Nükleoproteinleri, matrix proteinlerindeki farklılıklar virüsü üç antijenik tipe ayırır (A, B, C),
- Bu tipler arasında çapraz reaksiyon olmaz,
- Hemaglutinin ve Neuroaminidaz antijenlerindeki farklılıklarla subtiplere ayrılır
- A tipi hem insanda hem hayvanda hastalık oluştururken B ve C virusları sadece insanda hastalık oluşturur.



# Antijenik yapı

---

- **Nükleoprotein (NP) Ag;** genomda bulunur, tiplere ayırmada kullanılır,
- **Hemaglutinin;** En dışta bulunan glikoprotein ag dir. Antijenik bölgelerinin yanısıra, eritrosit ve memeli hücrelerine bağlanma bölgelerini de içerir Virusunun major antijenik yapısıdır ve antijenik varyasyonun en çok görüldüğü proteindir,
- **Neuroaminidase;** Virusun en dışında bulunan glikoprotein ag lerdir.virusun dokulardaki reseptörlere ilgisini sağlar. Dokulardaki siyalik asit ve N-asetil nöraminik asit bağlarını parçalayarak virusun hücreye tutunmasını sağlar.



# Antijenik yapı

---

- İnfluenza virusunun subtipleri, taşıdıkları hemaglütinin ve nöraminidaza göre adlandırılırlar.
- Bugüne dek insan influenza viruslarında 3 farklı hemaglütinin (H1, H2, H3) ve 2 farklı nöraminidaz (N1, N2) tanımlanmıştır.
- Bir influenza virusu sırasıyla; virusun tipi, izolasyon yeri, izolasyon yılı ve subtipi belirtilerek adlandırılır. Örnek: İnfluenza A/Texas/77/H3N2.

## İnfluenza Altıptilerinin Dağılımı

| Altıpti | İnsan | Domuz | At | Kuş | Diğer      |
|---------|-------|-------|----|-----|------------|
| H1      | √     | √     |    | √   |            |
| H2      | √     |       |    | √   |            |
| H3      | √     | √     | √  | √   |            |
| H4      |       |       |    | √   | √ (fok)    |
| H5      | √     |       |    | √   | √ (kedi)   |
| H6      |       |       |    | √   |            |
| H7      | √     |       | √  | √   | √ (fok)    |
| H8      |       |       |    | √   |            |
| H9      | √     |       |    | √   |            |
| H10     |       |       |    | √   | √ (mink)   |
| H11     |       |       |    | √   |            |
| H12     |       |       |    | √   |            |
| H13     |       |       |    | √   | √ (balina) |
| H14     |       |       |    | √   |            |
| H15     |       |       |    | √   |            |
| H16     |       |       |    | √   |            |

| Altıpti | İnsan | Domuz | At | Kuş | Diğer      |
|---------|-------|-------|----|-----|------------|
| N1      | √     | √     |    | √   |            |
| N2      | √     | √     |    | √   | √ (balina) |
| N3      |       |       |    | √   |            |
| N4      |       |       |    | √   | √ (mink)   |
| N5      |       |       |    | √   | √ (fok)    |
| N6      |       |       |    | √   |            |
| N7      | √     |       | √  | √   | √ (fok)    |
| N8      |       |       | √  | √   |            |
| N9      |       |       |    | √   | √ (balina) |



# Epidemiyoloji

---

- İnfluenza virusunun en önemli özelliği, antijenik yapısında meydana getirdiği değişikliklerdir.
- '**Antijenik varyasyon**' olarak adlandırılan bu değişiklikler en çok influenza A virusunda, daha az sıklıkta influenza B virusunda görülür.
- İnfluenza virusunda antijenik varyasyonun en çok görüldüğü yapılar, hemaglütinin ve nöraminidaz glikoproteinleridir.
- Bununla birlikte virusun yapısal proteinleri veya diğer proteinleri de değişebilir.
- Meydana gelen antijenik varyasyon, küçük çapta olursa **antijenik drift**, köklü bir genetik değişiklik şeklinde olursa **antijenik şift** olarak adlandırılır.



# Antijenik drift

---

- Bir influenza subtipinde her yıl veya birkaç yılda bir oluşan minör antijenik değişikliği belirtir.
- Antijenik drift, hemaglütinin veya nöraminidazı kodlayan RNA segmentinde **küçük noktasal mutasyonlarla** oluşur.
- Sonuçta virusun protein yapılarında bir veya birkaç amino asidi ilgilendiren değişiklikler meydana gelir.
- Antijenik drift, influenza virusunun epidemilerinden sorumludur



# Antijenik Şift

---

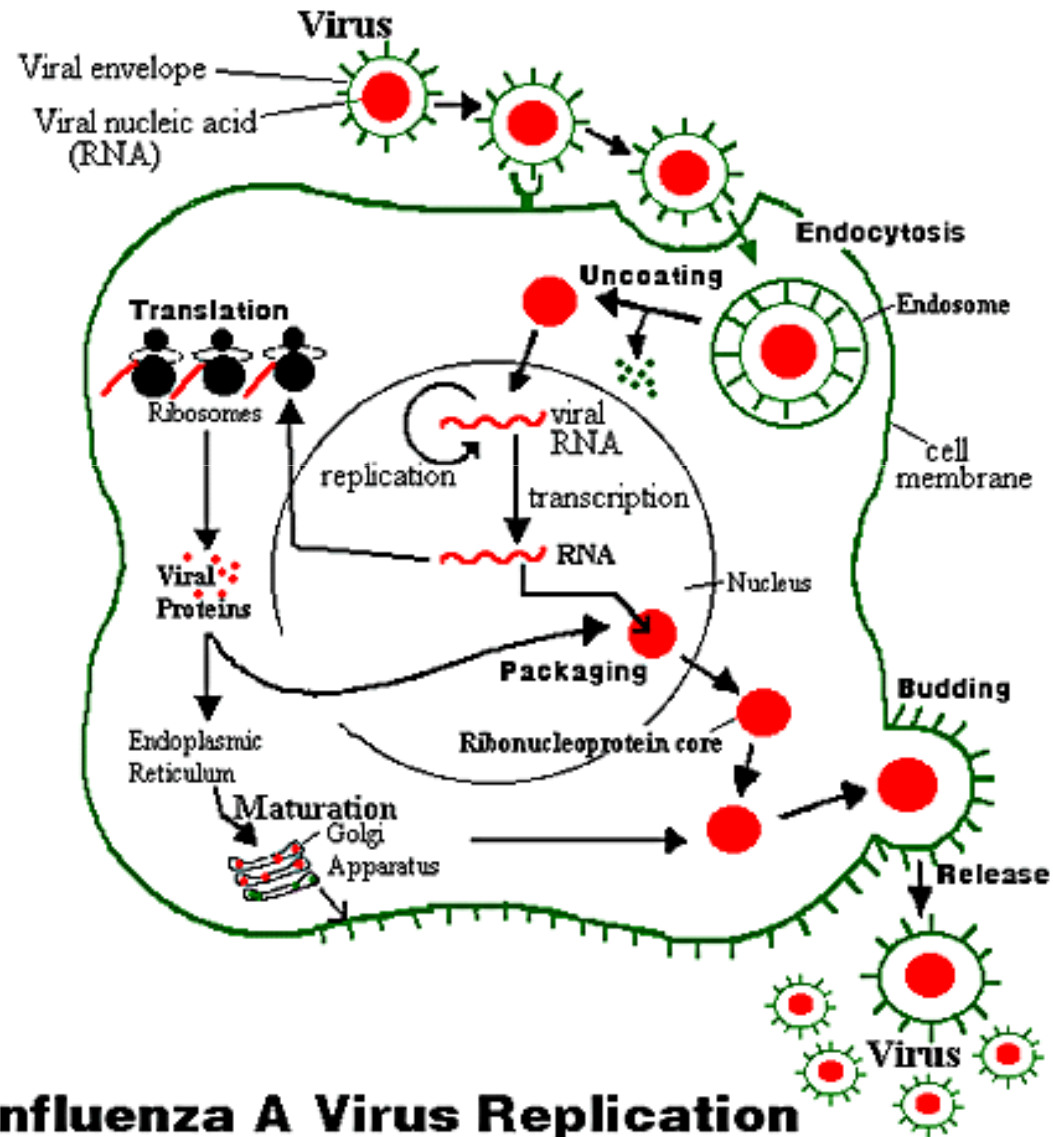
- Antijenik drifte göre çok daha köklü bir deęiŐiklidir.
- Hemaglütinin, nöraminidaz veya her ikisini de kodlayan RNA segmentinde tamamen farklı bir genetik yapılanma meydana gelir.
- Antijenik Şift geçiren influenza virusunun orijinal virusla serolojik yakınlığı çok azdır veya yoktur.
- Antijenik Şift, influenza virusunun pandemilerinden sorumludur.
- İnfluenza B virusu antijenik olarak influenza A'dan daha stabildir.
- Bu nedenle influenza pandemileri daha çok influenza A virusu ile meydana gelir.

# Dünya salgın açısından şu an ne durumda?

- Pandemi (salgın) yeni bir virüsün ortaya çıkmasıyla başlayacak sıradan bir grip enfeksiyonu gibi insanlar arasında hızla yayılacaktır.
- Değişime uğrayan yeni virüsle bağışıklık sistemimiz daha önce tanışmadığı için, hastalık sıradan grip enfeksiyonuna göre biraz daha ciddi seyredecektir.



# Viral replikasyon



**Influenza A Virus Replication**



# Patogenez

---

- İnfluenza virusu hasta kişiden duyarlı kişiye solunum yolu sekresyonları aracılığı ile aktarılır.
- Solunum yolu mukoza hücrelerinde virus replike olur.
- İnkübasyon süresi, alınan virus miktarına da bağlı olarak 18-72 saat arasında değişir.
- Hastalık belirtilerinin ortaya çıkışındaki en önemli mekanizma viral replikasyona bağlı olarak hücrelerin haraplanmasıdır



# Klinik

---

- Belirtisiz infeksiyondan ölümcül pnömoniye kadar uzanabilen bir tablo sergiler
- Erişkinlerde en sık viral pnömoni etkenidir
- Hastalığın şiddeti, antijenite ile ilgilidir
- Damlacık yoluyla bulaşır
- 1-4 günlük inkübasyon döneminden sonra halsizlik, kırıklık gibi genel enfeksiyon belirtileri ile



# Klinik

---

- Yüksek ateş ve titreme olur, 2-3 gün sürer
- Bu arada hastada burun akıntısı, boğaz ağrısı, öksürük, kas ağrısı olabilir
- Mide ağrısı, ishal gibi GİS şikayetleri de görülebilir
- Bir hafta içinde hastalık geriler



# Klinik

---

- Küçük çocuklar, immün yetmezlikli ve kalp hastalığı olan kişilerde ciddi klinik tablolar oluşturabilir
- Aspirin alan çocuklarda Reye sendromu görülebilir
- Genç erişkinlerde astım, daha ileri yetişkinlerde, kronik bronşit veya amfizem görülebilir
- Pnömoni gibi sekonder bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir



# Laboratuvar Tanısı

---

- Virus izolasyonu
  - Seroloji
  - Antijen bakılması
  - Moleküler yöntemler
- } Burun sürüntüsü,  
boğaz sürüntüsü



# Serolojik tanı

---

- Epidemilerde ve epidemiyolojik çalışmalarda önemlidir
- Son yıllarda, **Influenzanın HA'e** karşı gelişen antikorları saptamakta EIA tekniği kullanılmaktadır
- Bu tekniğin avantajı IgA, IgM ve IgG antikorları göstermesidir



# Tedavi

---

- Tedavi semptomatiktir
- Influenza A aktivitesinin görüldüğü durumlarda
- Aşılanmış ancak risk grubunda olanlara
- Antikor cevabını bekleme süresinin sakıncalı olduğu durumlarda
- İmmün yetmezliği olanlara ve aşının kontrendike olduğu kişilere
  - Amantadine, Rimantadine
  - Oseltamavir





# Korunma

---

- Kemoprofilaksi: Tedavi kısmında adı geçen amantadin ve rimantadin kemoprofilaksi amacıyla da kullanılabilir. Bir toplumda influenza A epidemisi saptandığında bu ilaçlar, aşı yapılmamış risk grubundaki kişilere 5-7 hafta süreyle önerilebilir.
- İmmunprofilaksi:



# İmmunprofilaksi

---

- İnflüenzanın immünprofilaksisi için inaktif virus aşısı kullanılmaktadır.
- Son yıllarda influenza epidemilerde 2 influenza A subtipi ve bir influenza B'nin sirküle olduğunun saptanması nedeniyle, aşının kompozisyonunda 2 influenza A (H1N1, H3N2) ve bir influenza B suşu yer almaktadır.



## Aşılması gereken riskli gruplar

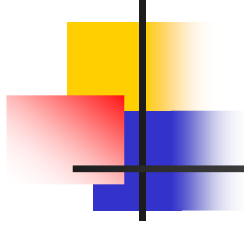
---

- 1. Sağlık personeli
- 2. Gebeler (ilk 3 ay yapılmıyor)
- 3. 6ay-24 yaş arası
- 4. Kronik hastalığı olanlar
- 5. 65 yaş ve üzeri
- 6. Kamu görevlileri (İtfaiye, emniyet, askeriye vb.)



# PARAINFLUENZA VIRUSU

---



Parainfluenza virusu, Paramyxoviridea familyası

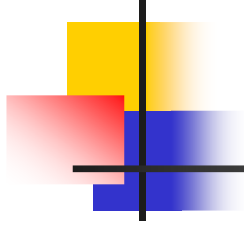
Paramyxoviridea ailesinde yer alan virüsler, genellikle bebek ve çocuklara solunum yollarıyla bulaşıp çeşitli hastalıklara yol açarlar.



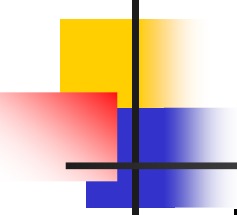
## Paramyxoviridea'nın Özellikleri:

---

- Paramyxovirusler lipid zar ile çevrelenmiş 150-300 nm çapında virüslerdir.
- Ortomyxoviruslar'dan daha büyüktürler ve daha çok polimorfizm gösterirler.
- Tek sarmallı, negatif polariteli RNA molekülüdür ve Ortomyxoviruslerin aksine segmentli değil.
- Paramyxovirusların tümü antijenik olarak sabittir.



- Helikal simetrik bir kapsid
- Kapsidin dışında ise lipid yapısında bir zarf
- Zarf üzerinde yaklaşık 10nm uzunluğunda iki farklı tipte glikoprotein çıkıntı bulunur Bu çıkıntılardan büyük olanı virüse **hemaglütinasyon ve nöraminidaz** fonksiyonlarını kazandırır. Küçük olan glikoprotein çıkıntılar ise **füzyon** oluşturma fonksiyonu kazandırarak virüsün hücre içine girmesini sağlarlar.



| VİRÜS                   | HEMAGLUTİNİN | NÖRAMİNİDAZ | KAYNAŞMA<br>PROTEİNİ |
|-------------------------|--------------|-------------|----------------------|
| Kızamık virüsü          | +            | -           | +                    |
| Kabakulak<br>virüsü     | +            | +           | +                    |
| RSV                     | -            | -           | +                    |
| Parainfluenza<br>virüsü | +            | +           | +                    |





## HN glikoproteini:

- Virusun konak hücre yüzeyinde sialik asit içeren reseptörlere bağlanmasını sağlar.
- Hemaglutinin ve nöraminidaz aktiviteleri vardır. Ayrıca tam bir füzyon olayının gerçekleşmesi için de HN proteinine ihtiyaç vardır.

## F glikoproteini

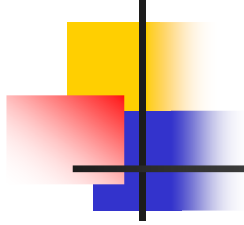
Virüsün hücre içine penetrasyonu ve konak hücreler arasındaki sinsitya oluşumu ile ilişkilidir



## Klinik bulgular:

---

- Genel olarak zararsız üst solunum yolu infeksiyonlarına neden olmaktadır.
- İlk belirtiler 2-4 günlük inkübasyon periyodundan sonra ortaya çıkar.
- Ancak bu viruslar özellikle ilk 6 ay olmak üzere çocuklarda **krup (laringotrakeobronşit), bronşiolit, pnömoni** gibi ciddi hastalıklara yol açabilirler
- Büyük çocuklarda ve erişkinlerde bronşit ve farenjite yol açarlar



- PIV1 ve PIV2; üst solunum yolu enfeksiyonu
- PIV3; alt solunum yolu enfeksiyonu;  
(bronkopnömoni, bronşiolit)
- Otitis media özellikle PIV3'de görülmek üzere sık görülen bir komplikasyonudur.



## Epidemiyoloji:

---

- İlk 2 yaşta PIV3 enfeksiyonunun fazla olduğu hastalanma riskinin %30 olduğu, 2 yaştan sonra bu oranın düştüğü belirtilmiştir.
- PIV1 ve PIV2 :Sonbahar ve kış  
PIV3: İlkbahar aylarında insidansı artar



# Laboratuvar Tanısı:

---

- Virus izolasyonu:
- Viral Antijenlerin Araştırılması:  
IFA ve EIA  
Moleküler yöntemler



# Tedavi, korunma ve kontrol:

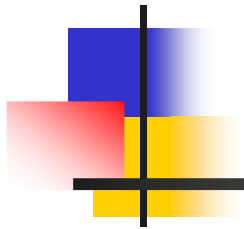
---

- Semptomatik tedavi
- Ribavirin
- Formalinle inaktive PIV aşısı
- Subünit aşılar

Aşıların koruyuculuğu yüksek bulunmamıştır

# RSV

## Respiratory Syncytial Virus





# RSV

---

- Paramyxoviridae ailesinin Pneumovirus cinsi içerisinde yer alır,
- Üredikleri hücre kültürlerinde **sinsityal dev hücreler** oluşturdukları için “Respiratory Syncytial Virus” adını almıştır,
- Bebek ve çocuklarda fatal seyredebilen alt solunum yolu infeksiyonu (pnömoni ve bronşit) oluşturur.





# RSV Morfoloji

---

- 150-200 nm boyunda pleomorfik yapıda viruslardır,
- Tek iplikçik (-) polariteli RNA
- Antijenik yapıları sabittir,
- Nükleusu helikal simetrik kapsid çevreler,
- Dışarda lipid zarfı mevcuttur,
- Hücre yüzeyinde 10 nm boyunda iki farklı proteini vardır(G,F).



# Yüzey proteinleri

---

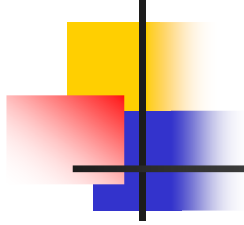
- Yüzey proteinlerinden nispeten küçük olan diğer paramyxovirulardaki gibi **füzyon** özelliği kazandırır
- Büyük olanı G proteini adını alır, Diğer paramyxovirularda bulunan HN proteininin yerine RSV nin yapısında bulunur ancak HN aktivitesi göstermez. Sadece hücreye bağlanmadan sorumludur.



# Patogenez

---

- Solunum yolu ile bulaşır. Ayrıca enfekte el ve nesnelere
- Virus normalde burun ve boğazın muköz membranlarında üremekte iken çok genç ve çok yaşlılarda alveollere kadar uzanacak düzeyde alt solunum yollarında kolonize olabilirler,
- Fatal vakalarda bronşiolit, bronşial obstrüksiyonla seyreden atelettazik ve amfizemli alanlarla karakterize pneumoni vakalarıdır,
- RSV hücrelerde yaygın yıkım oluşturmaz, daha çok sitoplazmada asidofilik inklüzyonlar oluşturur,
- Hastalığın seyrinde immünite ve solunum yollarının darlığı önemli rol oynamaktadır,



- Hastane infeksiyonu yapması açısından önemlidir
- Çocuk kliniklerinde önemli salgınlara yol açar
- 1 yaş altında bronşiolit %50  
pnömoni %25

Astım etyolojisinde rolü olduğu söylenmektedir



# Laboratuvar Tanı

---

- Virus izolasyonu ve identifikasyonu,
- Viral Antijenlerin saptanması,
- Seroloji
  - Epidemiyolojik çalışmalarda önemli
  - EİA, IF



# Epidemiyoloji

---

- Bütün dünyada çocukluk dönemin yaygın olarak gözlenir,
- Primer infeksiyonların çoğu bebeklik veya okul öncesi dönemde geçirilir,
- Virus hasta kişilerin sekresyonlarıyla hastalığın başlangıcından kısa bir süre öncesinden 2 hafta sonrasına kadar yayılır,
- Sonbahar sonu kış ve ilk baharda enfeksiyonlar görülür,
- Kalıcı bağışıklık olmaması nedeniyle re infeksiyonlar sık görülür



# Korunma ve kontrol

---

- Hastanelerde genel hijyen kurallarına uyulması,
- Aşı çalışmaları şimdiye kadar pek olumlu sonuç vermemiş bunda hastalığın patogeneğinde ki immun mekanizmaların rolü nedeniyle olabileceği söylenmektedir



# Tedavi

---

- Genel destek tedavisine ek olarak Antiviral ajan RİBAVİRİN kullanılmaktadır.



# SARS

21.yüzyılın ilk ve ciddi bulaşıcı hastalığı olan SARS (**S**evere **A**cute **R**espiratory **S**yndrome) Güney Çin'de 2002 yılının sonlarında başlamıştır.

- 16 NİSAN 2003 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü; SARS etkeni olarak **coronaviridae** ailesinden, daha önce insanlarda görülmeyen, yeni patojeni duyurdu.

# ETYOLOJİ

Etken coronaviridae familyası, Coronavirüs cinsine ait virüslerdir. Bu virüse, zarfında bulunan topuz şeklindeki çıkıntılar nedeniyle bu isim verilmiştir.

- Pleomorfik yapıda, zarflı, pozitif iplikli, tek zincir RNA'ya sahiptir.
- Eter, asit ve ısıya duyarlıdırlar.
- SARS-CoV insanlarda ciddi hastalığa neden olan ilk Coronavirüs olarak düşünülmektedir.
- Genom yapısı SARS-CoV'ün bilinen coronavirüslerin mutanti veya rekombinanti olmadığını göstermiştir.



# KLİNİK

---

- SARS'ın ortalama inkübasyon dönemi 6 gündür.
- 38 °C'nin üzerinde bir ateş
- Titreme
- Kaslarda sertlik ve ağrı
- Solunum zorluğu vardır.



# TANI

---

- **Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR):.**
- **EIA:** SARS hastalarının serumunda oluşan antikorları; hastalık belirtilerinin ortaya çıkışından yaklaşık 21 gün sonra güvenilir olarak belirleyebilmektedir.
- **IFA**
- **Hücre Kültürü**



# BULAŞ VE KORUNMA

---

- Damlacık ve mekanik yol ile bulaşır.
- Şüpheli hasta hemen izole edilmeli
- Şüpheli hastaya maske takılmalı
- Temastan önce ve sonra eller mutlaka yıkanmalı
- Yüzeyler antiviral etkisi olan geniş spektrumlu dezenfektanlarla temizlenmeli
- Etkili bir aşı henüz yoktur.