



RHİNOVİRUSLAR
Prof. Dr. İştar Dolapçı
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ AD
28 Nisan 2017

Öğrenim amaç ve hedefleri

- *Picornaviridae ailesi içindeki virüsleri sıralamak
- *Picornavirusların genel özellikleri ve replikasyonlarını bilmek
- *Rhinovirusların patogenezi ve klinik bulguları hakkında bilgi sahibi olmak
- *Rhinovirus epidemiyolojisi ve korunma yöntemlerine hakim olmak

Ders içeriği

- *Picornaviridae ailesinin genel özellikleri ve replikasyonları
- *Rhinovirusların özellikleri patogenezi ve kliniği
- *Rhinovirus epidemiyolojisi ve enfeksiyonlarından korunma yolları

Picornaviridae Familyası

1.Genus: **Enterovirus**

- Poliovirus
- Coxsackievirus
 - Coxsackievirus A
 - Coxsackievirus B
- Echovirus

2.Genus: **Rhinovirus**

- Rhinovirus (100'den fazla serotip)

3.Genus: **Hepatovirus**

- Hepatit A virus

4.Genus: **Parechovirus**

5.Genus: **Aphthovirus**

- Foot and mouth disease virüsleri

6.Genus: **Cardiovirus**

Picornaviridae Familyası

Geniş bir virus ailesidir. En küçük virüslerdir. Subklinik enfeksiyonları daha yaygındır. Etiyolojiyi tahmin etmek güçtür çünkü; "farklı virüsler aynı klinik sendroma yol açabileceği gibi aynı virus farklı klinikler yapabilir".

Picornavirusların özellikleri

Genom

Tek iplikli,
(+) polariteli RNA

Zarf

Yok

Kapsid

İkozahedral simetri

Replikasyon

Sitoplazmada

4 adet major protein (VP 1 – 4); 1 adet minör proteinleri (VPg) vardır.

Viral Genom

VPg

- Viral protein genom
- Genoma 5' ucundan bağlıdır
- Genomun kapsid içerisine paketlenmesinde görev alır
- Viral RNA sentezini başlatır

PolyA

- 22-24 aa büyüklüğündedir
- Genoma 3' ucundan bağlıdır
- RNA'nın enfektivitesi üzerine etkilidir

VP 1, 2 ve 3 virus yüzeyinde bulunan ana antijen bağlama bölgeleridir. Bu bölgeler viral enfeksiyonun nötralizasyonunda tutulurlar. VP4 daha iç bölgede yer alır; viral RNA ile ilişkilidir. Virus partikülünün yüzeyinde bir "yarık" (kanyon) bölgesi vardır. Konak hücreye tutunmayı sağlayan "reseptör bağlayıcı bölge" bu kanyonun tabanının hemen yanında yer alır. Bu yerleşim şekli, antikorlar bu yarıktan içeri sığmadığı için; virusun konaktaki antikorlardan etkilenmesini önler. Picornaviruslar hücre yüzey reseptör spesifitelerine göre gruplandırılabilir.

Replikasyon

VP1 proteini ile konak hücreye bağlanır. **Endositoz** ile hücreye girer. Viral RNA, mRNA olarak ribozomlarda okunur (**Pozitif polariteli** RNA enfeksiyöz olup, doğrudan poliprotein sentezini sağlar). Hücre içine giren viral RNA'nın ribozoma bağlanması için **VPg'nin ayrılması** gerekir. Progenivirus RNA'larının sentezi, bunların okunması ile yapısal proteinlerin oluşturulması ve viral genomla birleştirilme aşamalarının tümü **sitoplazma** da gerçekleşir. Olgunlaşan yeni viral partiküller **hücrenin lizisi ile** dışarı çıkarlar. Tomurcuklanma ile dışarı çıkmadıkları için zarf yapısı kazanamazlar. Zarfları olmadığı için; eter, kloroform, alkolle dirençlidirler. Replikasyonları 3-4 saat sürer.

RHİNOVİRUS

Genellikle burunda yaşadıklarından bu isim verilmiştir. Nazal sekresyonlardan izole edilmekle birlikte, boğaz ve oral sekresyonlarda da bulunurlar. Soğuk algınlığına (nezle - ÜSZE) neden olurlar. Bu, dünyada çocuk ve erişkinlerde en sık görülen hastalık tablosudur. Bununla birlikte; soğuk algınlığı olgularının ancak % 30-40'ına rhinoviruslar yol açar. Geri kalan olgularda; adenovirus, coronavirus, enteroviruslar, parainfluenza virusu, influenza virusu, respiratory syncytial virus etkendir.

Rhinoviruslar;

Aside duyarlı olmaları,

pH 5-6'nın altında stabil değildirlir, pH 3'ün altında tamamen inaktive olurlar
30-33°C'da üremeleri,

Gastrointestinal sistemde çoğalmamaları,

Dansite farklarıyla enteroviruslardan ayrılırlar.

Ayrıca enteroviruslara göre daha termostabildirler ve **dış ortamda saatlerce canlı kalabilirler.**

Rhinoviruslarda replikasyon **sitoplazmada** gerçekleşir. Plazma membranında spesifik reseptör olarak Ig gen süperailisi üyelerine (ICAM-1) bağlanırlar. Daha sonra genom hücre membranı üzerinde virion tarafından oluşturulan bir kanaldan hücre içine enjekte edilir. Pozitif polariteli RNA doğrudan poliprotein sentezine başlar. Sonra bu poliprotein proteinazlar ile parçalanarak VP1-4 sentezi tamamlanır. Olgun virion hücrenin lizisi ile salınır (zarfsız!)

Virusun özellikleri

İnsanlar dışında sığır ve atlar için de patojendirler. İnsan ve maymun kaynaklı hücre dizilerinde ürerler. Üremek için nazofarinks ısısına daha yakın olan 33°C'yi 37°C'ye tercih ederler. 100 den fazla serotipi vardır. Bunlar arasında ortak bir antijen yoktur. Bazı serotipler arasında çapraz reaksiyon görülebilir.

Patogenezi

Bulaşma iki yolla olur: Damlacık enfeksiyonu ile ve enfekte nazal sekresyonla kontamine eller ve eşyaların diğer kişilere teması ile. Sekresyonlardaki virus miktarı ile hastalığın şiddeti arasında direkt ilişki vardır! Enfeksiyon tek bir enfeksiyöz viral partikülle bile başlayabilir. Hastalığın en şiddetli döneminde nazal sekresyonun mililitresinde 500-1000 adet enfeksiyöz partikül bulunabilir. Virus burun, ağız ya da gözler yoluyla vücuda girer. Enfekte hücrelerden salgılanan bradikinin ve histamin "runny nose" (burun akıntısı) nedenidir. Virus solunum yollarında çoğalır. Replikasyon burun mukozası yüzeyel epiteli ile sınırlıdır !

Burun salgılarıyla hastalık süresince etrafa yayılır. Rhinoviruslar sağlıklı bireylerde nadiren alt solunum yollarına inerler. Bununla birlikte akut astma ataklarıyla ilişkileri vardır!

Klinik Bulgular

İnkubasyon ; 2-4 gün,

Hastalık ; 7 gün sürer. Genellikle 1 hafta içinde düzelir. Yılda 1-2 atak olabilir.

DİKKAT ; Ateş ya çok az ya da hiç yoktur!

“Klinik bulgularla etkeni tahmin etmek mümkün değildir”

burun akıntısı,

burun tıkanıklığı,

baş ağrısı,

boğaz ağrısı,

hafif öksürük,

aksırık

soğuğa hassasiyet

Bazen tabloya sekonder bakteriyel bir enfeksiyon eklenebilir (özellikle çocuklarda) ve buna bağlı olarak; sinüzit, orta kulak iltihabı ya da pnömoni gelişebilir.

Bağışıklık

Oluşan bağışıklık çok fazla serotipinin olması nedeniyle koruyucu değildir. Primer enfeksiyon hem nazal sekretuar IgA hem de serumda IgG oluşumunu indükler. Bir hafta içinde saptanmaya başlarlar. Sekretuar IgA yanıtı hızlı; IgG yanıtı 18 ay içinde kaybolur. Hücresel bağışıklığın da rhinovirus enfeksiyonundan korunmada önemli rolü bulunmamaktadır.

Epidemiyoloji

Rhinovirus enfeksiyonu tüm dünyada yaygındır. İlkbahar ve sonbahar aylarında daha sık görülürse de, yıl boyunca değişen oranlarda görülür. Mevsim tercihi virusun kendi özelliğinden ziyade toplumsal davranışlarla (okulların açılması gibi) ilgilidir. Toplumda 3 veya 4 serotip aynı anda görülebilir. Toplumda bağışıklık geliştikçe birkaç yıl içinde yeni serotipler ortaya çıkabilir. Virusun bu özelliği influenza virusundaki gibi antijenik drift (mutasyon) varlığına işaret etmektedir. Bulaşın; virüsle kontamine solunum salgıları yoluyla yakın temas sonucu olduğu kabul edilir. Virusun giriş yeri ÜSY'dır; ancak damlacık enfeksiyonundan ziyade kontamine eller ile bulaş ağırlıktadır. Rhinoviruslar dış ortam koşullarına oldukça dayanıklıdır; öksürük, hapşırık → e → el → kapı kolu → el → göz → el → ÜSY

Cansız objelerde saatlerce canlılıklarını koruyabilirler. Rhinovirus enfekte kişilerin ancak yarısında klinik sendrom oluşturur. Asemptomatik kişiler, nazal sekresyonlarında daha az virus taşımakla beraber, bulaştırıcılık özelliğine sahiptirler. Erişkinler genellikle asemptomatiktir. Riskli yaş grubu yenidoğanlar ve çocukları içermektedir. Çocuklar genellikle semptomatiktir.

Laboratuvar Tanı

Çoğunlukla gerek duyulmaz...

1. Virus üretilmesi
2. Direkt tanı yöntemleri
3. Serolojik testler

Virus üretilmesi

Nazal sekresyon alınır. Virüsü üretebilmek için **materyal** hastalık başladıktan sonraki **3 gün içinde** alınmalıdır. İnsan kaynaklı fibroblast hücre kültürlerinde ürer. Üreme **33-34°C'de** olur. 2-6 günde CPE, Rhinovirus mu? Nötralizasyon testi ve aside dayanıksızlık özelliği ile karar verilebilir.

Direkt tanı yöntemleri

Burun yıkantı suyu alınır. IF ve ELISA ile viral antijenler; PCR ile viral genom araştırılır.

Serolojik testler

Çok fazla sayıda serotipinin olması sebebiyle rhinovirus enfeksiyonlarının tanısı serolojik testler kullanılarak yapılamamaktadır. Pratik değildir.

Tedavi

Özel bir korunma ve tedavi yöntemi yoktur. Semptomatik tedavi yapılır. Kısa süreli nazal vazokonstriktör olabilir. Vitamin kullanımı anlamsızdır. Replikasyonu önlemeye yönelik deneysel ilaçlar üzerinde çalışılmaktadır. Aşısı yoktur. Serotip fazlalığı sorun!

Korunma için;**-Ellerin yıkanması**

-Hasta kişilerle tokalaşmamak

-Virüsle bulaşmış ellerin burun veya göze temasından kaçınmak

-Kontamine yüzeylerin dezenfeksiyonu

Korunma / Kontrol

Rhinovirus aşısı geliştirilmesi; hücre kültürlerinde yüksek titrelerde üretme güçlüğü ve serotip çeşitliliğı nedenleriyle zordur; hastalık tablosu ağır olmadığı için gerekli değildir. 5 gün yüksek doz intranazal IFN α uygulanımı aile üyelerine bulaşı engeller.

KAYNAKLAR

- Medical Microbiology, Murray, Rosenthal, Pfaller, 7th ed, Elsevier Saunders, 2013.
 - Sherris Medical Microbiology, Ryan KJ, Ray CG (eds), 6th ed, McGraw Hill Education, 2014.
 - Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology, Brooks G, Carroll KC, Butel J, Morse S, 27th ed, McGraw Hill Lange, 2016.
-