



## PARAMYXOVİRUSLAR (Parainfluenza, RSV ve hMPV)

Prof. Dr. İştar Dolapçı  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ AD

### Öğrenim Amaç ve Hedefleri:

- *Paramyxovirus* genusunda yer alan virüsleri sıralayabilme
- *Paramyxovirus*ların yapısını bilme
- *Paramyxovirus*ların replikasyonlarını anlama
- *Parainfluenzavirus*, *RSV* ve *Human Metapneumovirus* oluşturduğu klinik görünümle hakkında bilgi sahibi olma
- *Paramyxovirus*ların laboratuvar tanımlarını bilme

### Ders İçeriği:

- *Paramyxovirus* genusuna genel bakış
- *Paramyxovirus*ların yapısı
- *Paramyxovirus*ların replikasyonları
- *Parainfluenzavirus*, *RSV* ve *Human Metapneumovirus* oluşturduğu klinik görünümle ve laboratuvar tanımları

### PARAMYXOVİRUSLAR

Genus	Virus
1. <b>Respirovirus</b>	Parainfluenza 1, 3
2. <b>Rubulavirus</b>	Parainfluenza 2, 4a, 4b Mumps (kabakulak)
3. <b>Morbillivirus</b>	Measles (kızamık)
4. <b>Pneumovirus</b>	Respiratory syncytial virus (RSV) Metapneumovirus

- Hepsi benzer morfoloji ve protein içeriği taşırlar.
- Ailenin bütün üyeleri enfeksiyonu **SOLUNUM YOLU ile başlatırlar**.
- Parainfluenza & RSV'nin replikasyonları sadece solunum yolları ile sınırlıyken, kabakulak ve kızamık tüm vücuda yayılır.
- Hepsi hücre-hücre füzyonu (**sinsitya oluşumu ve çok çekirdekli dev hücre oluşumu**) yaparlar!  
Kapsid : Helikal nükleokapsid  
Zarf : Var, pleomorfik (**H ve HN** glikoproteinlerini içerir)  
Zarf yapısı frajil olduğu için saklama koşullarında labildirler.  
Genom : Tek zincirli, negatif polariteli (RNA polimerazlarını üzerlerinde taşırlar)  
segmentsiz RNA  
Genom segmentsiz olduğundan ailenin bütün üyeleri antijenik olarak stabildir.

6 adet yapısal protein içerirler. 3 tanesi viral RNA ile ilişkilidir:

1. Nükleoprotein; NP ya da N: major internal proteindir, **nükleokapsidi oluşturur**.
2. P (polimeraz fosfoprotein) ve
3. L (large protein; RNA polimeraz) denilen diğer iki büyük protein, **transkripsiyon ve viral RNA replikasyonunda** görev alırlar; viral polimeraz aktiviteleri vardır.

Diğer 3 protein viral zarf yapısında bulunurlar:

4. Matriks (M) proteini; zarfın hemen altındadır;
  - Tomurcuklanarak olgunlaşmada görev alırlar.

Diğer ikisi transmembran glikoproteinleridir (zarf yüzeyinden çıkıntılar şeklinde uzanırlar).

Bu yüzey glikoproteinlerinin aktiviteleri ile paramyxoviridae ailesinin üyeleri birbirinden farklılık gösterir:

5. Büyük protein **H** ya da **HN**'dir (nöraminidaz aktivitesi taşıyıp, taşımamasına göre);
  - Hücre yüzeyine tutunmadan sorumludur.
6. Diğeri **F glikoproteinidir**;
  - **füzyon** (viral zarf ve konak hücre membranı arasında) ve **hemolizin** aktiviteleri vardır.
  - füzyon proteinleri sitoplazmik köprüler oluşturarak dev hücreler yaratılmasında da görev alırlar ve virusun antikor kontrolünden kaçarak doğrudan hücreden hücreye yayılmasını sağlarlar.

#### Zarf yapısı üzerinde glikoproteinler

Viruslar	Glikoproteinleri
Mumps (kabakulak) Human parainfluenza virusları (HPIV 1-4)	HN, F
Measles (kızamık)	H, F
Respiratory syncytial virus	G, F

#### PARAMYXOVİRUSLARDA REPLİKASYON

- Hücreye HN ve H proteini ile tutunurlar (reseptörleri sialik asit içerir).
- Sonraki adım füzyon glikoproteini aracılığıyla (ki bu hepsinde bulunur) viral zarf ile hücre membranının birleşmesidir.
- Paramyxoviruslarda endozom yoluyla hücre içine alınma yoktur!
- Transkripsiyon, protein sentezi ve replikasyon aşamalarının tamamı sitoplazmada gerçekleşir.
  - Sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri izlenir!
  - Bunlar yapımı henüz tamamlanmamış viral partiküllerdir.
- Viral genom replikasyonundan P ve L proteinleri sorumludurlar.
- Negatif polariteli olduklarından; mRNA virusun yapısında bulunan viral RNA polimeraz ile yapılırlar.
- Virusun olgunlaşması hücre yüzeyinden tomurcuklanma ile olur.
- Sitoplazmada oluşan nükleokapsidler hücre yüzeyine doğru göç eder.
- Plazma membranına HN ve F glikoproteinlerinin yerleştirildiği yerden tomurcuklanırlar.
- Zarflarını sitoplazma membranından alırlar.

## PARAİNFLUENZA VİRUS

**Aile** *Paramyxoviridae*

**Cins** *Paramyxovirus Parainfluenza [Types 1,2,3,4]*

Viral zarfta HN ve F glikoproteinleri vardır.

### **PATOGENEZ**

- Üst solunum yolu epitelinde çoğalır.
  - Dev hücre oluşumu ve hücre lizisi gözlenir.
  - Kabakulak ve kızamık viruslarına göre çok daha **hızlı** çoğalır.
- Kabakulak ve kızamık viruslarının aksine nadiren **viremiye** yol açar.
- Çoğunlukla üst solunum yollarında sınırlı kalarak, soğuk algınlığı benzeri semptomlar oluşturur.
  - Olguların %25 'inde alt solunum yollarına yayılır.
  - %2-3 'ünde laringotrakeobronşit (krup), ödeme bağı gelişen larengeal tıkanıklık, solunum güçlüğü yapar.
- Daha nadir olarak da bronşiolit, pnömoni, akut epiglotit yapabilir.
- Hücre aracılı bağışıklık hem hücre hasarından hem de korunmadan sorumludur.
- IgA cevabı koruyucu ancak kısa sürelidir.
- Birden fazla serotipin varlığı ve bağışıklığın kısa süreli olması reenfeksiyonlarla sonuçlanır. Ancak reenfeksiyonların daha hafif geçmesi en azından kısmi bağışıklık sağlandığını düşündürür.

### **EPIDEMİYOLOJİ**

- Kişiden kişiye temas ve solunum damlacıkları ile bulaşır.
- Primer enfeksiyon özellikle 5 yaş altında izlenir.
  - Pediatri kliniklerinde salgın yapabilir.
- Tip 1 ve 2 özellikle sonbaharda pik yaparken tip 3 yıl boyu görülür.

**Yeni doğan ve küçük çocukların alt solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli etkeni olan**

**RSV'den sonra ikinci sıklıkta tip 1,2 ve 3 görülür.**

Tip 4 küçük çocuklarda ve erişkinlerde hafif üst solunum yolu enfeksiyonu yapar.

### **KLİNİK BULGULAR**

- Hafif soğuk algınlığı benzeri üst solunum yolu enfeksiyonu (tip 1, 2, 3) – bronşiyolit – pnömoni arası bir tablo
- Yenidoğanlarda daha ağır seyirli
  - Laryngotrakeobronşit yapabilir.
  - Epiglottitden ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

### **LABORATUVAR TANISI**

- Örnek: Nazal yıkama suyu, solunum yolu sekresyonları
- Primer maymun böbrek hücre kültüründe ürer.
- Serotip tanımlaması hemaglutinasyonu bloke eden spesifik antikor ile karşılaştırma sonucu yapılır.
  - Hemaglutinasyon inhibisyon deneyi
- Hızlı tanıda floresanlı antikor testi kullanılabilir.
- Bugün için RT-PCR tanıda seçilecek yöntem haline gelmiştir.

## **TEDAVİ, KORUNMA VE KONTROL**

Ciddi olgularda;

- Soğuk ya da sıcak buhar uygulaması
- Solunum monitörizasyonu
- Nadiren entubasyon
- Spesifik antiviral ajan yok
- Canlı aşısı yok
- Ölü aşı, muhtemelen lokal sekretuar antikor oluşumunu uyaramaması ve uygun hücrel bağışıklık oluşturamaması nedeniyle etkisiz
  - Çoğu olgu toplumda, hastaneye yatırılmadan parasetamol ve buhar uygulaması ile tedavi edilir.

## **RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV)**

**Aile** : *Paramyxoviridae*

**Cins** : *Pneumovirus-Respiratory syncytial virus*

Diğer paramyxovirusların aksine;

- Hemaglütinini yoktur.
- Sialik asit reseptörlerine bağlanmaz.
- Nöaminidaza ihtiyacı yoktur.
- Bebek ve küçük çocuklarda görülen fatal akut solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli nedenidir.

### **PATOGENEZ**

- Virus ÜSY epitel hücrelerinde çoğalır.
- RSV'nin patolojik etkisi doğrudan solunum yolu epiteli invazyonu, sinsitya oluşumu ve immünolojik olarak tetiklenen hücrel hasara bağlıdır.
- Bronş ve bronşiyollerdeki nekroz, mukus tıkaçları (mukus, fibrin ve nekrotik materyalden oluşan) oluşumuna yol açar.
  - Yenidoğanlardaki dar hava yolları bu tıkaçlarla tıkanır.
- Viremi yapmaz.
- Virus sekresyonlar yolu ile alt solunum yollarına ulaşır.

Doğal bağışıklık reenfeksiyonu önlemez.

- Anneden geçen antikorların koruyuculuğu yoktur.
- Reenfeksiyonlar hayat boyu sürer.
- Aşısı yoktur.

### **EPİDEMİYOLOJİ**

- Hemen hemen tüm çocuklar 2 yaşına kadar RSV ile enfekte olurlar.
- Olguların yaklaşık %25'inde alt solunum yollarına iner; bunların da %1'i hastaneye yatırılır.
- Olguların çoğu genellikle kışın ortaya çıkar ancak epidemiler yıl boyu görülebilir.
- Oldukça bulaşıcıdır.
- Kuluçka dönemi 4-5 gündür.
- Aerosollerle bulaşmakla birlikte eller ve kontamine eşyalar da bulaşta rol oynar.

### **KLİNİK BULGULAR**

- Soğuk algınlığı semptomlarından pnömoniye kadar geniş bir semptom çeşitliliği izlenir.
- Büyük çocuklar ve yetişkinlerde sıklıkla rinore (runny nose - burun akıntısı) ile seyreder.

- Yenidoğanlarda klinik daha ciddi seyirlidir: Bronşiyolite yol açar.
  - Prematüre ve bağışıklık sistemi baskılanmış olanlarda ölümcül olabilir.

#### **LABORATUVAR TANI:**

- Hücre költüründe ürer ve sınısitya oluşumu şeklinde CPE yapar.
  - **Költürde üretimi zordur.**
- Floresan antikor tekniği ile nazal, farenjeal aspirat veya sürüntü örneklerinde viral antijenin tanımlanması ile tanı konulur.
- ELISA ile viral antijen gösterilebilir.
- Nazal yıkama suyundaki enfekte hücrelerde viral genom **RT-PCR** ile gösterilebilir.
- Epidemiyolojik amaçla serokonversiyon ya da antikor titresindeki dört kat artış araştırılabilir.

#### **TEDAVİ, KORUNMA, KONTROL**

- Sağlıklı çocuklarda tedavi destekleyicidir.
  - Oksijen uygulaması, IV sıvı takviyesi ve soğuk buhar verilmesi...
- Ribavirin
  - Prematüre ya da immunkompromize bebeklerde
- Pasif immunizasyon
  - Prematüre yenidoğanlara uygulanmalı
- Aşı yoktur.
- Enfekte çocuklara hastanede izolasyon önlemleri alınmalı.
- Hastane personeli;
  - El yıkamaya dikkat etmeli.
  - Eldiven, maske ve koruyucu gözlük kullanmalı.

### **METAPNEUMOVİRUS**

İnsan metapneumovirus (hMPV) Paramyxoviridae ailesinin Pneumovirinae cinsine ait bir virüsdür. Bu cins içerisinde RSV de bulunmaktadır. hMPV ile RSV çok yakınlık göstermektedir. İlk defa 2001 yılında tanımlanmıştır. Özellikle çocuklarda olmak üzere yaşlı ve immün yetmezlikli kişilerde üst solunum yolu enfeksiyonlarının önemli bir patojeni olmuştur. Grup A ve B olmak üzere iki alt grubu vardır. Bulaş damlacık yolu ile gerçekleşmektedir. En sık kış ve bahar aylarında ılıman iklimli bölgelerde ortaya çıkmaktadır.

- Diğer *Paramyxoviridae* ailesindeki virüsler gibi, hMPV negatif polariteli, tek zincirli RNA bulundurmaktadır.
- RSV'ye benzer genomik yapısı bulunmakta ve benzer şekilde hücreye bağlanma füzyon proteinleri bulundurmaktadır.
- Epidemiyolojik alışmalar 5 yaşın altındaki çocukların çoğunun hMPV ile enfekte olmuş olduklarını göstermektedir.
- Tüm üst solunum yolu enfeksiyonları nedeni ile hastaneye yatan çocukların;
  - %10'unda hMPV
  - % 40'ında RSV
  - %5'inde adenovirüs etken olarak belirlenmiştir.
- Erişkinlerde,
  - akut üst solunum yolu enfeksiyonlarında %4-5 oranında hMPV etken olarak belirlenmiştir.
- İnsanda silialı epitel hücreleri primer hedefleridir.

- İnkübasyon süresi 4-6 gündür.
- Bulaşıcılık süresi virüsün atılım süresiyle ilgili olarak 5 gün ile 2 hafta içinde değişir.
- Klinik bulgular bronşiolit bulgularına benzer.

**TANI:**

- Moleküler tanı, üst solunum yolundan alınan örneklerle kullanılarak, daha çok, PCR ve RT-PCR ile yapılmaktadır.
- Farklı moleküler yöntemlerle hMPV tanı oranları
  - DFA ile %69
  - Shell vial kültür ile %43
  - PCR ile %92

**TEDAVİ ve KORUNMA:**

- Onaylanmış bir tedavi protokolü ve aşı bulunmamaktadır.

**Nipah ve Hendra Virus**

- Nipah virus; 1998’de, Malezya ve Singapur’daki ciddi ansefalit salgınından sonra,
- Hendra virus; 1994’de Avustralya’da..
- Yakın akraba iki virus..
- Geniş bir konak çeşitliliğine sahiptirler
  - Domuz, insan, köpek, at, kedi ve diğer memeliler
- Nipah için rezervuar; meyve yarasası (flying fox)
  - Enfekte yarasaların kontamine ettiği meyvelerden ya da doğrudan domuzlardan geçebilir
- İnsanlar bu viruslar için tesadüfi ara konaktır
  - Ancak insanlarda oluşan enfeksiyonlar ağır seyirlidir
  - Soğuk algınlığı benzeri semptomlar ile başlayıp, komaya kadar ilerler

**Kaynaklar:**

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

.....