

Rinovirus ve Boğaz Ağrısı ve Solunum Yolları Enfeksiyonlarındaki Yeri

Rhinovirus And Its Role in Sore Throat and Respiratory Tract Infections

Öz

Boğaz ağrısı ve üst solunum yolları enfeksiyonu olanların çoğunda etken viruslardır. Bu enfeksiyonlardan en sık izole edilen enfeksiyon etkeni ise rinovirustur. Bununla beraber, halen birçok hasta bu enfeksiyonlarda antibiyotik kullanmaktadır. Gereksiz yere antibiyotik kullanımı ve bunun sonucunda antibiyotik direnci gelişiminin önlenmesi için önlem alınmalıdır.

Abstract

Most of the infectious agents in sore throat and upper respiratory infections are viruses. Rhinovirus is the most common infectious agent isolated from these infections. However, there are still many patients using antibiotics for these infections. Measures must be taken to prevent this unnecessary use of antibiotics and increase in antibiotic resistance.

Viral solunum yolu enfeksiyonları (VSYE) birinci basamak hekimlerine konsültasyonun en yaygın nedenlerinden biri olarak bildirilmektedir. En yaygın tespit edilen etiyolojik ajanlardan olan rinovirüs kaynaklı VSYE'leri, soğuk algınlığının belirti ve bulguları ile karakterize bir sendromu oluşturur (1). Mıstık ve ark. boğaz ağrısı olan hastalardan izole edilen en yaygın etiyolojik ajanı rinovirüs olarak bildirmiştir. Hastalardan elde edilen virüsler; rinovirüs (153, %24.5), koronavirüs (39,%6.2) (21 tanesi OC43, 8'i NL63 ve 10 tanesi de 229E), parainfluenza (32,%5.1) (15'i PIV1, 1'i PIV2, 11'i PIV3 ve 5'i PIV4), influenza A (29,%4.6), enterovirüs (koksakivirüs) (15,%2.4), respiratuar sinsityal virüs (RSV) (14,%2.2), influenza (10,%1.6), adenovirüs (6,%0.9), metapnömovirüs (6,%0.9) ve bokavirüs (2,%0.3) olarak raporlanmıştır (2). Rinovirüs, rinite ek olarak, yüksek riskli toplumlarda alt solunum yolu komplikasyonlarının yanı sıra, orta kulak iltihabı ve sinüzite de neden olmaktadır. Boğaz ağrısı ve VSYE'nin en yaygın nedeninin virüsler olmasına rağmen (en yaygın olanı rinovirüs), halen bu enfeksiyonlar için antibiyotikler kullanılmaktadır (2). Etkin tedavi viral enfeksiyonlarda imkan dahilinde uygunsuz antibiyotik kullanımını azaltmaktır. Pleconaril'in klinik deneylerde rinovirüs kaynaklı VSYE'lerinin önem ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (1). Antiviral ilaçların kullanımı antibiyotik direncini durdurmaya yardımcı olabilmektedir.

Aile Hekimliği'nde Erişkinler ve Akut Solunum Yolu Semptomları

Hong CY ve ark. 2004 yılında 7 günden kısa süren boğaz, burun semptomları ve öksürük şikayetlerinden biri ile başvuran 21 yaş ve üzeri 318 erkek, 276 kadın olmak üzere 594 hasta ile bir çalışma yapmışlardır. Bilgi almak için anket kullanmışlardır. Boğaz kültürü çubukları bakteri kültürü için, nazal sürüntü çubukları da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve immunflorosan yöntemiyle virüs izole etmek için kullanılmıştır. Enfeksiyon ajanları olarak; 150 hastada (%25.2) viral enfeksiyon vardır ve bunun %90.7'si (136/150) rinovirüs idi. Ondört hasta (%2.4) bakteriyel enfeksiyona sahipti ve bunun 10 tanesinde etken G grubu streptokoklardı. Grup A streptokoklar tespit edilemedi. 19 hastada PCR yöntemiyle parainfluenza, insan koronavirüs OC43, adenovirüs, enterovirüs

Prof. Dr. Selçuk MISTIK
Dr. Kevser GÖKTAŞ
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Kayseri

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Aile Hekimliği Anabilim Dalı,
TR-38039, Kayseri

Tel/phone: +90 352 207 66 66/2385
E-mail: smistik@erciyes.edu.tr

Anahtar Kelimeler:

Rinovirüs, boğaz ağrısı, solunum yolu enfeksiyonları

Keywords:

Rhinovirus, sore throat, respiratory tract infections

Geliş Tarihi - Received
08/03/2017

Kabul Tarihi - Accepted
06/04/2017

ve klebsiella pneumoniae tanımlandı. Hastaların %49'unda hiçbir patojen tanımlanamadı. Hiç bir etken tanımlanamayan hastalarla viral enfeksiyonu olan hastalar arasında klinik görünüm olarak hiçbir fark yoktu. Sonuç olarak PCR tekniğine rağmen hastaların yarısı kadarında hiçbir patojen tespit edilemedi ve bu hastalarda enfektif olmayan bir patojenin olabileceğine kanaat getirildi.

İkincil Bakteriyel Enfeksiyon ve Rinovirüs

2008 de, Sajjan U ve ark. çalışmalarında rinovirüs enfeksiyonlarının ikincil bakteriyel enfeksiyonları kolaylaştırıcı mekanizmasını anlamaya çabaladılar. Çalışmanın metodu; ilk olarak hava sıvı yüzey alanında üretilen insan havayolu epitel hücreleri ve tek tabaka kutuplaştırılmış olarak üretilen insan bronşiyal epitel (16HBE14o-) hücreleri rinovirüsle apikal olarak enfekte edildi. Çalışmanın esas sonuçları rinovirüsle enfekte edilen epitel hücrelerinin yalnızca olarak enfekte edilen kültürden 2 log daha bağlı olduğunu ve bakterilerin yalnızca olarak enfekte edilen hücrelerden değil rinovirüsün orta bazolateralinden yeniden geliştiği kanıtlandı. Havayolu epitel bariyer fonksiyonunun bozulmasının rinovirüsün bağlanma, translokasyon ve bakteri direncinin gelişimini kolaylaştırdığı sonucuna ulaşılar (4). Hara ve ark. Japonya'da birinci basamakta alt solunum yolu hastalıkları ve ateşle gelen çocuklarda insan metapnömovirüs (HMPV) enfeksiyonu üzerine bir çalışma yaptı. Çalışmaları boyunca test edilen 379 hastanın, 202'sinde en az bir virüs pozitif, 98 tanesinde HMPV vardı, 69'u RSV ile, 18'i adenovirüsle, 12'si enterovirüsle, 8'i parainfluenza, 3'ü rinovirüsle, 2'si influenza tip C ile ve biri de herpes simpleks ile enfekteydi (5). Bu gösteriyor ki üst solunum yolu enfeksiyonlarının yanısıra alt solunum yolundan da rinovirüs izole edilebiliyor. Moreira LP ve ark. Brezilya'nın Sao Paulo şehrinde günlük olarak ayaktan tedavi edilen çocuklarda insan rinovirüs (HRV) türünün vakalarını değerlendirdi. HRV revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu 2008'de 120 örnekte çalışıldı. Örneklerin %27.5'inde HRV tespit edildi. HRV C horlayanların %60.7'sinde tespit edilirken, horlamayanlarda da gözlemlenen oran farklı değildi (%69.6) (6).

Toplum Kökenli Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları

Kahbazi M ve ark. toplumda ayaktan tedavi alan genç çocuklarda toplum kökenli üst solunum yolu enfeksiyonunun viral etiyolojisini araştırdı. Kasım 2008 boyunca, yeni başlangıçlı üst solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklardan nazal sürüntü çubukla örnek aldılar. Toplamda 300 örnek toplandı. Örneklerin %40.67'sinde en az 1 virüs pozitif, %11.76'sında adenovirüs, %9.8'inde rinovirüs, %6.08'inde RSV, %5.56'sında influenza, %4.9'unda parainfluenza, %2.94'ünde enterovirüs ve %2 sinde de iki virüs kombinasyonu vardı. Klinik göstergeler sırasıyla; %70.7 hastada burun akıntısı, %69.3'ünde öksürük, %26'sında hapsirik, %19.7'sinde boğaz ağrısı, %2.7'sinde baş ağrısı, %7.7'sinde ateş, %2.3'ünde konjonktivit, %1.3'ünde karın ağrısı, %1'inde ses kısıklığı şeklindeydi. Çalışmanın sonucunda; Arak şehrinde sonbaharda akut üst solunum yolu enfeksiyonu olan ayaktan tedavi edilen çocuk hastalardan, izole edilen viral

ajanlardan en yaygın olan iki tanesinin adenovirüs ve rinovirüs olduğu ispatlandı. Burun akıntısı ve öksürük çocuklarda en yaygın semptomlardı. İnfluenza kaynaklı enfeksiyonlarda boğaz ağrısı ve ses kısıklığı, parainfluenza kaynaklılarda konjonktivit ve rinovirüs kaynaklılarda da burun akıntısı daha yaygın olarak gözlemlendi (7).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının (KOAH) akut alevlenmesinin en önemli nedeni viral enfeksiyonlardır. Sadece birkaç çalışma bu hastalığıdaki solunum yolu virüs prevalansını raporladı. Wu ve ark. KOAH'ın akut alevlenmesindeki hastalarda solunum yolu viral enfeksiyonunun güncel prevalansını gösteren bir derleme yapmayı amaçladı. Meta analize uygun 17 çalışma buldular. KOAH'ın akut alevlenmesindeki hastalarda solunum yolu virüs prevalansı yüksek derecede heterojeniteyle %39.3 (% 95CI 36.9-41.6) idi. Rinovirüs %14.8 prevalansı ile en yaygın virüstü (8).

Yaygın klinik özellikler ve infantil solunum yolu viral enfeksiyonu ile çocukluk astımı arasındaki ilişki uzun zamandır fark edilmişti. Erken yaşam dönemindeki RSV ve alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan rinovirüsün artan astım riskiyle kuvvetli ilişkisi de biliniyordu. Feldman As ve ark. astım başlangıcında solunumsal virüslerin rolünün uzun zaman tartışıldığını belirtti (9). Jouneau S ve ark. KOAH'ın akut alevlenme nedeninin asıl viral (rinovirus, influenza, parainfluenza, koronovirüs, adenovirüs ya da RSV gibi) veya bakteriyel (*hemofilus influenza*, *streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*) enfeksiyonlar olduğunu belirtti (10).

Viral Boğaz Ağrısı Tanı Skoru

2015'te Mistik ve ark. boğaz ağrısı üzerine bir çalışma sundular. Çalışmalarının amaçları bakteriyel ve viral nedeni oranları bulmak ve viral boğaz ağrısı için yeni bir tanı skoru geliştirmektir. A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS) için boğaz kültürü yapıldı ve 16 virüsü belirlemek için de her hastadan nazofarengeal sürüntü örneği alındı. 52 haftada 624 boğaz kültürü toplandı ve PCR analizi yapıldı. Çalışma sonuçları 277 hastada viral enfeksiyon (%44.3), 116 hastada da (%18.5) AGBHS enfeksiyonu olduğunu gösterdi. 356 hastada (%57.1) bir enfeksiyon ajanı bulundu. Rinovirüs en yaygın tespit edilen ajandı (en yüksek oran Kasımda %34.5) ve en yüksek AGBHS oranı da Kasımdaydı (% 32.7). Bulgular viral boğaz ağrısı tanısı için Mistik skoru denilen bir skor sistemi geliştirilmesini sağladı. Pozitif viral bulguları öngören model şu değişkenleri içeriyordu: baş ağrısının yokluğu, burun tıkanıklığı, hapsirik, muayenede 37.5 ve üzeri ateş ve tonsiller eksuda ve/veya şişmenin olmaması. Beş bulgunun hepsinin varlığında pozitif viral bulgu ihtimali %82.1'di. Mistik ve ark. Mistik skorunun viral boğaz ağrısının tanı konmasında yararlı olabileceğine karar verdi (2).

Çocukluk Vizingi

Winter JJ ve ark. rinovirüsün çocukluk vizinginin gelişmesine katkı sağlayan patojenlerden olabileceğini belirtti. Amaçları yaşamının ilk yılında rinovirüs kaynaklı vizingi olan,

anne babasında astım olmayan düşük riskli çocuklarla ilk 3 yaşta vizingi olan çocuklar arasındaki tıbbi ilişkiyi tespit etmekte. Primer sonuç, yaşamının ilk 3 yılında solunum semptomlarıyla bir doktor muayenesine giden çocuklara inhale astım ilaçları reçete ediliyordu. Rinovirüs nedenli vizing hastalığı ile ilk 3 yıldaki vizing arasındaki ilişki eozinofili ve atopik dermatit olarak karışıklığa neden olmaması için yapılan düzenlemeden sonra değişmemişti. Sonuç olarak, rinovirüs nedenli vizing hastalığının güçlü olduğu ve parenteral astımı olmayan düşük risk faktörlü çocuklarda ilk 3 yıl vizingi için bağımsız risk faktörü olduğu belirtildi (11).

Soğuk Algınlığı İçin Kortikosteroidler

Harward G ve ark. nazal aspiratlarda rinovirüs bulunmasıyla intranasal steroid alan hastalarda semptom şiddet skorumunda farkın bulunmadığını rapor ettiler. Mevcut kanıtlarla soğuk algınlığından semptomatik rahatlama için intranasal kortikosteroidlerin kullanımını desteklenmediğini belirttiler. Bu sorun için daha geniş randomize, çift körlü, plasebo kontrollü deneylerin yetişkinlerde ve çocuklarda yapılması gerektiğini önerdiler (12).

Birincil Koruma Seviyesinde Soğuk Algınlığının Viral Etiyolojisi

Kamikawa J ve ark. çocuklarda soğuk algınlığının viral etiyojisini tespit etmek ve bu hastalarda antibiyotik kullanımını tanımlamak için Brezilya'da bir çalışma yönettiler. Örnekler 134 hastadan alınmıştı. Solunum virüsleri hastaların %73.9'unda tespit edilmişti. Rinovirüs en yaygın virüstü (%39.6), bunu influenza (%24.6 ile) ve RSV (%13.4) takip ediyordu. Antibiyotik reçete edilme oranıysa %39.6 olarak belirtildi, bunun %69.8'inin uygunsuz olduğu düşünüldü. İnfluenza enfeksiyonu olan hastaların RSV ve rinovirüs enfeksiyonu olanlarla kıyaslandığında daha çok uygunsuz antibiyotik aldıkları görülmüştü (13).

Demuri GP ve ark. üst solunum yolu enfeksiyonlarının %81'inin virüs kaynaklı olduğunu tespit etti. En yaygın olanı rinovirüstü. Rinovirüs-A ve rinovirüs-C üst solunum yolu enfeksiyonlarında daha sıklıkla tespit ediliyordu; Rinovirüs-B asemptomatik sürveyanslarda ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının her ikisi için aynı oranda tespit ediliyordu. Sonuç olarak çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonlarında en sık tespit edilen virüs rinovirüstü; Rinovirüs-A ve Rinovirüs-C ilişkiliyken, Rinovirüs-B'nin hastalıkla ilişkisi tespit edilemedi. Özellikle asemptomatik çocuklarda rinovirüs tespit edildi (14).

Elfving K ve ark. febril hastalıkları olan çocuklar üzerinde bir çalışma yaptı. Komplike olmayan ateşli 2-59 aylık 677 çocukta febril hastalık nedeni araştırıldı. RSV (%24.5), influenza A/B (%22.3) ve rinovirüs (%10.5) en yaygın viral ateş nedenleriydi. 500 hastaya (%74) antibiyotik reçete edildi ancak sadece 152 sinin (%22) antibiyotik gerektiren bir enfeksiyonu vardı (15).

Görüldüğü gibi rinovirüs hem üst hem de alt solunum yolları enfeksiyonlarında çok sık karşılaştığımız bir etken olup gereksiz antibiyotik kullanımını önlenmesi için rinovirüs enfeksiyonlarının tanınabilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Fendrick AM. Viral respiratory infections due to rhinoviruses: current knowledge, new developments. *Am J Ther.* 2003;10:193-202.
2. Mistik S, Gokahmetoglu S, Balci E, Onuk FA. Sore throat in primary care project: a clinical score to diagnose viral sore throat. *Fam Pract.* 2015;32(3):263-8.
3. Hong CY, Lin RT, Tan ES, Chong PN, Tan YS, Lew YJ, Loo LH. Acute respiratory symptoms in adults in general practice. *Fam Pract.* 2004;21:317-23.
4. Sajjan U, Wang Q, Zhao Y, Gruenert DC, Hershenson MB. Rhinovirus disrupts the barrier function of polarized airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:1271-81.
5. Hara M, Takao S, Fukuda S, Shimazu Y, Miyazaki K. Human metapneumovirus infection in febrile children with lower respiratory diseases in primary care settings in Hiroshima, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2008;61:500-2.
6. Moreira LP, Kamikawa J, Watanabe AS, Carraro E, Leal E, Arruda E, Granato CF, Bellei NC. Frequency of human rhinovirus species in outpatient children with acute respiratory infections at primary care level in Brazil. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:612-4.
7. Kahbazi M, Fahmizad A, Armin S, Ghanaee RM, Fallah F, Shiva F, Golnabi A, Jahromy MH, Arjomandzadegan M, Karimi A. Aetiology of upper respiratory tract infections in children in Arak city: a community based study. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2011;58:289-96.
8. Wu X, Chen D, Gu X, Su X, Song Y, Shi Y. Prevalence and risk of viral infection in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2014;41:4743-51.
9. Feldman AS, He Y, Moore ML, Hershenson MB, Hartert TV. Toward primary prevention of asthma. Reviewing the evidence for early-life respiratory viral infections as modifiable risk factors to prevent childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jan 1;191(1):34-44.
10. Jouneau S, Brinchault G, Desrues B. [Management of COPD exacerbations: from primary care to hospitalization]. *Presse Med.* 2014;43:1359-67.
11. de Winter JJ, Bont L, Wilbrink B, van der Ent CK, Smit HA, Houben ML. Rhinovirus wheezing illness in infancy is associated with medically attended third year wheezing in low risk infants: results of a healthy birth cohort study. *Immun Inflamm Dis.* 2015;3:398-405.
12. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, Del Mar CB, Glasziou PP, Heneghan CJ. Corticosteroids for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;10:CD008116.
13. Kamikawa J, Granato CF, Bellei N. Viral aetiology of common colds of outpatient children at primary care level and the use of antibiotics. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;110:884-9.
14. DeMuri GP, Gern JE, Moyer SC, Lindstrom MJ, Lynch SV, Wald ER. Clinical Features, Virus Identification, and Sinusitis as a Complication of Upper Respiratory Tract Illness in Children Ages 4-7 Years. *J Pediatr.* 2016 Jan 16. pii: S0022-3476(15)01622-4.
15. Elfving K, Shakely D, Andersson M, Baltzell K, Ali AS, Bachelard M, Falk KI, Ljung A, Msellem MI, Omar RS, Parola P, Xu W, Petzold M, Trollfors B, Björkman A, Lindh M, Mårtensson A. Acute Uncomplicated Febrile Illness in Children Aged 2-59 months in Zanzibar - Aetiologies, Antibiotic Treatment and Outcome. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146054.