

Panel 9 sunuları

SOLUNUM YOLU VİRAL İNFEKSİYONLARINDA YENİLİKLER

Yöneten: **Haluk ERAKSOY**

- Metapneumovirus
Ayper SOMER
- RSV infeksiyonları
Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU
- Parainfluenza, adeno, korona ve rinoviruslar
Emel BOZKAYA

METAPNEUMOVIRUS

Ayper SOMER

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL
aypersomer@hotmail.com

ÖZET

Akut solunum yolu enfeksiyonları tüm dünyada özellikle ufak çocuklarda mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir. Son yıllarda giderek artan sıklıkta başta Metapneumovirus olmak üzere yeni solunum viruslarına bağlı enfeksiyonlar bildirilmektedir. Bu yazıda Metapneumovirus enfeksiyonları hakkında güncel bilgiler verilmektedir.

Anahtar sözcükler: çocuk, Metapneumovirus, solunum yolu enfeksiyonları

SUMMARY

Metapneumovirus

Acute respiratory tract infections cause most of the illness and mortality worldwide, and this situation has not changed in the last century. New respiratory viruses like Metapneumovirus have been reported with increased frequency in recent years. In this review, we describe recent advances in our understanding of Metapneumovirus infections.

Keywords: children, Metapneumovirus, respiratory tract infections

Akut alt solunum yolu enfeksiyonları tüm dünyada enfeksiyon hastalıklarına bağlı mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir⁽⁴²⁾. Çocukların yaklaşık 1/3'ü yaşamlarının ilk yılında alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmektedirler^(7,18,43). Bu oran okul çocukluğunda % 5-10'a, sağlıklı erişkinlerde % 5'e inmekte ve yaşlılarda tekrar % 17'ye kadar yükselmektedir⁽¹³⁾.

Son yıllarda geliştirilen yeni yöntemler ile birçok enfeksiyonun etkeninin saptanabilmesine rağmen solunum yolu enfeksiyonlarının % 15-34'ünde etken belirlenememektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu gibi daha duyarlı yöntemlerin geliştirilmesi ile yakın zamanda *Human Metapneumovirus* gibi uzun süredir var olan bir virusun saptanması mümkün olmuştur.

İnsan *Metapneumovirus*'u (hMPV) ilk kez 2001 yılında tanımlanan yeni bir solunum yolu patojenidir⁽³⁸⁾. Hollanda'da van den Hoogen ve ark.⁽³⁷⁻⁴⁰⁾ 20 yıllık bir dönem içinde klinik olarak solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan ancak hiçbir etkenin saptanamadığı, 27'si beş yaşın altında olan 28 çocuktan daha önce tanımlanmamış bir virus izole ettiler. Tüm izolatlar kış aylarında alınan nazofarengeal örneklerden elde edilmişti. Bu virus tersiyer maymun böbrek hücrelerinde replike oldu.

Replikasyon geçiren virusun sitopatik etkisi insan respiratuar sinsisyal virusunun (hRSV) yaptığı etkiye benzerdi; ancak bulgular birkaç gün daha geç ortaya çıkmıştı. Enfekte hücre kültürü materyallerinin elektron mikroskopisindeki incelemeleri sırasında *Paramyxovirus*'a benzeyen, filamentöz, pleomorfik partiküller saptandı ve bu virusun *Paramyxovirus* ailesinden olduğu düşünüldü. Bu geniş virus ailesinde hRSV, parainfluenza virusları, kabakulak ve kızamık virusları da yer almaktadır. Deney hayvanlarına verildiğinde solunum yolu hastalığı gelişti. Genetik materyali bilinen bütün solunum yolu viruslarına (*Paramyxovirus*'lar ve diğerleri) ait primerler kullanılarak PCR ile bu yeni virusun genomu araştırıldı; ancak hiçbirisi ile uyumlu olmadığı görüldü. İmmunofloresan yöntemi ile solunum yolu patojenlerine özgü re ajanlar kullanılarak da patojen belirlenemedi. Sonuçta bu virusun bilinen bir insan patojeni olmadığı saptandı. Virusu sınıflandırmak için bu virusla enfekte olan hücrelerden elde edilen tüm PCR ürünleri çoğaltıldı ve tek tek parainfluenza başta olmak üzere bilinen tüm solunum yolu virusları ile enfekte edilmiş hücrelerden elde edilen genomlarla karşılaştırıldı. Ortak genetik kısımlar belirlendi ve çoğaltıldı. Sonunda bu virusun yeni bir ajan olduğu, *Paramyxovirus*'lara çok benzediği, bu grupta yer alan ve

sadece kuşları infekte eden *Avian Pneumovirus*'tan ise farklı olduğu saptandı. Bu virusun ilk insan *Metapneumovirus*'u olduğu belirlendi⁽³⁸⁾.

Bu keşfi izleyerek Avustralya⁽²⁹⁾, Kanada^(3,32), İngiltere⁽³⁶⁾, Fransa⁽¹⁴⁾, Hong Kong⁽³⁰⁾ ve A.B.D.'de⁽¹¹⁾ yapılan çalışmalarda bu virusla infekte olgular bildirilmeye başlandı. Kanıtlar hMPV'nin en az 50 yıldır insanlarda dolaştığını göstermektedir. van den Hoogen ve ark.'ları⁽³⁸⁾ 1958 yılında Hollanda'da 8-99 yaş arası insanlardan alınan serumlarda hMPV antikorunun % 100 oranında var olduğunu gösterdiler. hMPV bu kadar yaygın bir patojen ise neden daha önce saptanamamıştı? Bu sorunun yanıtı virusun çok yavaş çoğalması ve standart hücre kültürlerinde üretilmemesidir. Hollanda'lı araştırmacılar rutin virus tanı laboratuvarlarında kullanılmayan tersiyer maymun hücreleri kullandılar. Ek olarak bu ortamlara yine rutinde kullanılmayan tripsin eklediler⁽³⁸⁾.

Virusun özellikleri

Paramyxoviridae ailesinin *Pneumoviridae* alt ailesinde iki cins bulunmaktadır: *Pneumovirus* ve *Metapneumovirus*. İnsan respiratuvar sinsizyal virusu *Pneumovirus* ailesindendir. *Avian Pneumovirus* (APV) ise *Metapneumovirus* cinsinden olup hindi ve tavuklarda solunum yolu hastalığı etkenidir. hMPV *Metapneumovirus* cinsinin insanda infeksiyon yapan diğer üyesidir. hMPV pleomorfik, zarflı, 200 nm'lik, negatif sens tek sarmal RNA içeren bir virustur ve yüzey glikoproteinleri vardır. Diğer *Pneumoviridae* alt grubu viruslarından farklı olarak hemagglütinin ve nöraminidaz içermez. İnsan *Metapneumovirus*'u denmesinin nedeni ise tavuk ve hindilerde infeksiyon yapmamasıdır. Mikroskop altındaki sitopatik etkisi RSV ile benzerdir^(28,37,38).

hMPV'nin genomik yapısı da belirlenmiştir. Genomu yaklaşık 13.4 kb olup sekiz viral protein içerir. Hepsisi de yapısal proteinler olup transmembran yüzey glikoproteinleri olarak adlandırılır. Bu proteinler füzyon proteini (F), bağlantı proteini (G) ve ufak glikolize olmayan hidrofobik protein (SH), matriks proteinleri (M ve M2) ve nükleokapsid ile bağlantılı proteinlerdir [nükleokapsid (N), fosfoprotein (P) ve polimeraz (L)]^(37,38).

Genomun sekans analizi APV ile hMPV arasında benzerlikler olduğunu göstermektedir. Bilinen dört APV serotipi arasında ise en çok serotip C ile benzerlik vardır. Serotip C özellikle A.B.D.'deki kuşlardan izole edilmektedir^(28,38). Tüm dünyadan yapılan sekans analizleri sonucu hRSV'de olduğu gibi en az 2 farklı hMPV suşu saptanmıştır^(2,22,36,38).

hMPV tipki hRSV gibi labil bir virus olup özel hücre kültürlerinde üretilir. Nazofarengeal aspirasyon, sürüntü, endotrakeal aspirasyon veya bronkoalveolar lavaj ile alınan solunum yolu örnekleri *Rhesus* maymunun böbrek hücrelerinin

kullanıldığı kültür ortamında yavaş bir üreme gösterir. Karakteristik sitopatik etkisi geniş sinsizyal yapılar göstermeyen, fokal, ufak, granüler hücreler şeklindedir ve bu etki 3-23 günde (ortalama 17.3 gün) ortaya çıkar^(2,38).

Epidemioloji

Üç kıtada yapılan çalışma sonuçlarına göre hMPV tüm dünyada, Kuzey ve Güney yarıkürelerde yaygındır. Bu dağılım özellikleri hRSV ile benzerdir. Her iki virus tipi de aynı toplulukta veya farklı topluluklarda, farklı yıllarda dolaşabilmektedir. hRSV gibi hMPV infeksiyonu da özellikle iki yaş altındaki çocuklarda sıktır. Beyaz ırk diğer ırklara oranla (% 65'e % 35) daha sık etkilenmektedir. Hastaneye yatırılan çocuklarda yapılan çalışmalar erkeklerin kızlara göre daha çok hastalandıklarını göstermektedir^(2,12,19,22,27,38,41).

Mevsimsel özellikler: İlk çalışmada hMPV Hollanda'da sadece kış aylarında saptanmıştır⁽³⁸⁾. Daha sonra farklı kıtalardan yapılan bildirimlerde kıştan bahara uzayan bir mevsimsel dağılım saptanmıştır^(1,6,8-10,14,15,17,20,21,25-27,29,32,36,41,44). Ilıman iklimlerde hMPV daha çok kış aylarında görülür ve influenza ve RSV ile birlikte dolaşır. Mevsimselliği kesin olarak bilinmemektedir. Bunun nedeni solunum virüsleri ile ilgili prevalans çalışmalarının genellikle kış aylarında yapılmasıdır. Hong Kong'da yapılan bir çalışmada hMPV'nin zirve aktivitesi bahar ve erken yaz aylarında görülmektedir⁽³⁰⁾. Bu sonuçlara göre hMPV infeksiyonu erken ve orta kışta görülen hRSV ve influenzayı izler, ancak geç bahar ve erken yazda görülen parainfluenza tip 3 salgınından da öncedir.

İnsidans ve prevalans: Çocuklarda hMPV'nin gerçek sıklığı bilinmemektedir. Bu güne dek yapılan çalışmalar daha çok akut semptomlarla hastaneye başvuran çocuklar ile ilgilidir. 2000 yılı kış ayları boyunca Hollanda ve Finlandiya'da yapılan prospektif izlem sonuçlarına göre açıklanamayan solunum yolu infeksiyonu bulguları veya akut wheezing'i olan çocuklarda hMPV % 9-10 olguda saptanmıştır^(17,38).

A.B.D.'de beş yaşın altında, akut solunum hastalığı nedeniyle yatırılan ve viral ajanın saptanamadığı çocuklarda hMPV sıklığı % 4 olarak bildirilmektedir⁽²⁷⁾. Buna karşın, Tennessee'de yapılan bir çalışmada 25 yıl boyunca etkeni belirlenememiş alt solunum yolu infeksiyonu nedeniyle alınan nazal sürüntü örneklerinin % 20'sinde hMPV varlığı gösterilmiştir⁽⁹⁾. Avustralya'da çocuklarda solunum yolu örneklerinde yıllık hMPV saptanma oranı % 4.5 iken hastalığın pik yaptığı aylarda insidans % 13'e çıkmaktadır⁽²³⁾.

Maggi ve ark.⁽²⁵⁾'leri ise hMPV sıklığının çalışmalarda belirtildiğinden daha yüksek olması gerektiğini ileri sürmektedirler. Nitekim üst ve alt solunum yolu infeksiyonu olan tüm olguları diğer virüslerle birlikte hMPV için de test ettiklerinde % 25 hMPV pozitifliği saptamışlardır. Tüm çalışmaların ortak sonucu başka bir virusunun saptanamadığı

olgularda çocukluk çağı alt solunum yolu infeksiyonlarının % 10'undan hMPV'nin sorumlu olduğunu göstermektedir. Üç yaşından küçük çocuklarda solunum yolu infeksiyonu nedeniyle hastaneye yatışların % 6'sından hMPV sorumludur (5,39).

hMPV infeksiyonu da hRSV gibi iki yaş altı çocuklarda, özellikle de 12 ay altındakilerde sıktır. A.B.D.'de hMPV, akut solunum yolu infeksiyonu tanısı ile yatırılan çocuklarda öncelikle 0-12 ay arası çocukları (% 50) daha sonra da 1-2 yaş arası (% 42) çocukları etkilemektedir⁽²⁷⁾. 7-12 ay arasındaki sütçocuklarında hastalık oranı (% 31), 0-6 ay arasındaki çocuklara göre (% 19) daha sıktır.

Özgül antikor yanıtlarının araştırıldığı seroloji çalışmalarına göre hMPV toplumda çok yaygındır. Hollanda'da yapılan çalışmada beş yaşındaki çocukların % 70'inde immünfloresan antijen yöntemi ile gösterilen hMPV antikorları mevcuttur. On yaşında ise çocukların % 100'ünde bu antikorlar saptanmaktadır⁽³⁸⁾. Avustralya'da yapılan benzer çalışma sonuçlarına göre beş yaş civarında çocukların % 90'ı, on yaşında ise % 98'i seropozitif olmaktadır⁽²³⁾. Her iki çalışmada da total antikor titresinin iki yaşından büyük çocuklarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum serolojik boostinge ve sütçocukluğu döneminde geçirilen primer infeksiyonun ardından iki yaş civarında geçirilen sekonder infeksiyona bağlanabilir. İki yaş altındaki çocuklarda infeksiyon daha ağır seyrederken diğer yaşlarda hafif veya subklinik olarak geçirilmektedir.

Büyük çocuklarda da hMPV infeksiyonları bildirilmektedir. Özellikle immünkompromize olgularda veya kronik akciğer hastalığı olanlarda daha sıktır^(2,31,40). Bu virus da hRSV gibi immünkompromize transplant olgularında olası önemli patojenlerden biridir. Sosyoekonomik düzeyin hastalık yaşı ve ağırlığı üzerine etkisi hakkında bir bilgi yoktur. Hastalığın immün olmayan çocuklara bulaşma şekli kesin olarak bilinmemekle birlikte muhtemelen hRSV'ye benzer şekilde büyük bir bireyin aileye infeksiyonu getirmesi şeklinde olmaktadır⁽²⁸⁾. İnfeksiyonun yayılması ise büyük olasılıkla rinovirus ve hRSV'de olduğu gibi büyük solunum damlacıkları yoluyla olur.

Klinik bulgular

hMPV infeksiyonunun klinik hastalık spektrumu yeni belirlenmiştir. hMPV tüm yaşlarda üst ve alt solunum yolu infeksiyonuna neden olur. İlk orijinal yayında klinik semptomların büyük oranda hRSV infeksiyonuna benzer olduğu, yani hafif solunum yolu semptomlarından bronşiolite varan, ağır öksürük, yüksek ateş, miyalji, pnömoni ve kusma gibi çok farklı bulgular içerdiği bildirilmektedir⁽³⁸⁾. Bazı hastalarda hospitalizasyon ve hatta mekanik ventilasyon gerekmektedir. İnfeksiyon ayrıca ciddi pnömonite ve bazı olgularda ölüme neden olmaktadır^(2,31). hRSV gibi hastalık ufak sütçocuklarında

daha ağır seyreder.

hMPV infeksiyonunda en sık saptanan yakınma ve bulgular ateş, öksürük, solunum sıkıntısı, rinit/rinore, solunumsal krepatasyonlar/raller, wheezing (ronkus), farenjit, otitis media, konjunktivit ve ses kısıklığıdır^(27,28). Toplum bazında yapılan bir çalışmada ise, pediatrik hMPV infeksiyonu ile birlikte olan semptom ve bulgular sıklık sırasına göre öksürük (% 90), nezle (% 88) ve ateş (% 52) olarak belirlenmiştir⁽⁴¹⁾. hMPV febril konvülsiyona, döküntü, ishal ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya neden olabilir. Peiris ve ark.⁽³⁰⁾'lerinin yaptıkları bir çalışmada 13 aylık dönemde yatırılan 587 çocuktan % 5.5'unda hMPV saptanmıştır. Bu çocukların % 15.6'sında febril konvülsiyon mevcut iken bu oran hRSV'de % 3.1, influenza da ise % 9.4 olarak bulunmuştur. Tabloda hastaneye yatırılan çocuklarda hMPV ve hRSV infeksiyonuna bağlı bulgu ve belirtiler izlenmektedir.

Tablo: Hastaneye yatırılan çocuklarda hMPV infeksiyonu ve hRSV infeksiyonu klinik bulgularının karşılaştırılması⁽²⁸⁾.

Bulgu/Semptom	hMPV olgularında %	hRSV infeksiyonlarında %
Ortalama yaş	11.5 ay	3 ay
Altta yatan hastalık	54	29
Preterm	31	16
Öksürük	92	99
Ateş	73	68
Solunum sıkıntısı	81	95
Rinit/rinore	77	88
Krepatasyon/raller	57	27-72
Wheezing/ronkus	50	78
Farenjit	43	54
Otitis media	16	31
Konjunktivit	14	9
Yoğun bakım gereksinimi	15	5
Oksijen gereksinimi	54	61
Entübasyon	8	2

hMPV infeksiyonunda başvuru tanıları bronşiolit (% 27-59), pnömoni (% 8-27), virusa bağlı astım alevlenmesi (% 5-27), laringotrakeobronşit (krup) (% 3-18) ve otitis mediadır (% 12)^(27,28,41).

Akciğer grafisi çekildiğinde saptanan anomaliler ise bilateral pnömonik infiltrasyonlar ve hiperinflasyon olup olguların % 39-84'ünde saptanır. Hastaneye yatırılan hMPV'li çocuklarda ağır pnömoni epizotları bildirilmektedir^(28,41). Bu infeksiyonun ağır komplikasyonları oksijen tedavisi (% 32-54), yoğun bakım (% 8-15) ve mekanik ventilasyon gereksinimidir (% 5-8)^(27,28).

hMPV infeksiyonu için risk faktörü belirlenememiştir. İncelenen faktörler arasında prematürite, anne sütü alımı, ebeveynlerin sigara içmesi ve yuvaya gitme yer almaktadır (11,27). Esper ve ark.⁽¹¹⁾'leri hMPV pozitif çocukların büyük kısmında prematür doğum, kronik akciğer hastalığı veya

komplike kalp hastalığı olduğunu saptamışlardır. Bazı çalışmalarda ise hMPV enfeksiyonu olan çocukların % 25-50'sinde altta yatan kronik bir hastalık varlığı gösterilmiştir (2,30,36). Bu bulgular RSV açısından riskli çocuklar ile uyumludur. Ailede astım öyküsü olan çocuklarda postenfeksiyöz bronş reaktivitesi veya astım gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir (17,30,32,34,41). Jartti ve ark. (17)'ları akut akut wheezing ile gelen çocuklarda hMPV sıklığını % 8 olarak bildirmektedirler. Tüm suşlar Ocak-Nisan 2001'de saptanmıştır ve bu dönemde hMPV wheezing ile gelen çocukların % 32'sinde etken olarak saptanmıştır. Hong Kong çalışmasında ise hMPV ile enfekte olan çocuklarda astım alevlenmesi % 18.8 iken bu oran hRSV'de ve influenzada % 6.3'dür. Wheezing saptanan hMPV'li çocukların ise % 66.7'sinde astım alevlenmesi varken bu oran RSV'de yalnızca % 16.7'dir (30). Buna karşın Avustralya'da yapılan başka bir çalışma sonucuna göre hMPV astım ataklarını provoke etmemektedir (35). 1 ay-16 yaş arası 179 astım olgusu astım alevlenmelerinin sık olduğu mevsimlerde izlenmiş ve hMPV enfeksiyonu oranı çok düşük bulunmuştur.

Jartti ve ark. (17)'ları hMPV pozitif hastalarda hRSV hastalığında da önemli olan iki kemokini araştırmışlardır: Nötrofiller için kemotaktik olan IL-8 ve eozinofiller için kemotaktik olan RANTES. hMPV enfeksiyonu sırasında akut wheezing geliştiren çocuklarda yüksek IL-8 düzeyleri ve düşük RANTES düzeyleri olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular hRSV enfeksiyonunda saptanan yüksek RANTES düzeyleri, buna karşın değişken IL-8 düzeylerinden farklılık göstermektedir.

Çocuklarda subklinik enfeksiyon veya asemptomatik taşıyıcılık nadirdir. Hollanda'da yapılan çalışmada bir yaştan altındaki asemptomatik 400 çocuğun iki yıllık izleminde nazofarengeal örneklerde PCR ile pozitiflik saptanmamıştır (38). Yeni çalışmalar bu enfeksiyonun sadece çocuklara sınırlı olmadığını, daha yaşlı ve immüno-kompromize olgularda da enfeksiyon yapabildiğini göstermektedir. Erişkinlerdeki enfeksiyon tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak immüno-süpresyon dışında ciddi enfeksiyon çok nadirdir. Kronik hastalığı olan yaşlılarda yapılan bir çalışmada solunum yolu enfeksiyonlarında hMPV sıklığı % 6.5 olarak bildirilmektedir (12). İngiltere'de toplum çalışmasında grip benzeri semptom gösteren erişkinlerde hMPV enfeksiyonu % 1.3 oranında saptanmıştır (36). Bir diğer çalışmada ise erişkinlerde hMPV sıklığı % 6.6 olarak belirlenmiştir (12).

hMPV enfeksiyonu sırasında diğer solunum yolu patojenleri ile koinfeksiyon da görülebilmektedir. Boivin ve ark. (2)'ları hMPV pozitif olguların % 24'ünde diğer viruslarla koinfeksiyon bildirmektedirler. Semptomatik olan bu olgularda saptanan diğer solunum virusları adenovirus, hRSV, influenza A, B ve kızamık virusudur. hMPV enfeksiyonu seyri sırasında önemli oranda bakteriyel enfeksiyon (*Staphylococcus aureus*,

Streptococcus pneumoniae ve *Stenotrophomonas maltophilia*) birlikteliği de saptanmaktadır (2). Diğer viruslarla koinfeksiyon hastalığın ciddiyetini arttırmaktadır. Greensill ve ark. (16)'ları RSV ile enfekte olan ve ventilatör tedavisi gerektiren 30 çocuktan aldıkları BAL örneklerinde hMPV aramışlar ve 21'inde (% 70) pozitif sonuç elde etmişlerdir. Bu olguların 13'ünde prematürelilik veya altta yatan hastalık öyküsü bulunmuştur. Bu çalışmadaki oranın yüksekliği hMPV'nin hastalığın seyrini ağırlaştıran bir koptojen görevini gördüğünü düşündürmektedir.

Chan ve ark. (4)'ları SARS salgını sırasında Prince of Wales hastanesinde SARS şüphesi ile başvuran 48 hastada (26 sağlık çalışanı, 7 tıp öğrencisi) hMPV araştırmışlar ve % 52.1'inde (25/48) pozitiflik elde etmişlerdir. Bu olguların altısı SARS virusu ile de enfektir. Bu yüksek oran SARS salgını nedeniyle tüm ağır solunum hastalığı olan olguların bu referans hastanesine gelmesi ile açıklanmaktadır. Bununla birlikte hMPV'nin tüm dünyada panik yaratan SARS salgınının bir parçası olabileceği de ileri sürülmektedir. Kanada salgını sırasında da altı SARS olgusunun beşinde hMPV izole edilmiştir. Bu çalışmadaki beş olguda *Coronavirus* da üretilmiş ve dört olguda iki virus birlikteliği saptanmıştır (33). hMPV de, *Coronavirus* gibi SARS tablosuna mı neden olmaktadır? Bu sorunun yanıtı zamanla verilecektir.

Bu güne dek iki nozokomiyal enfeksiyon olgusu bildirilmiştir. Bu durum patojenin saptanamadığı solunum yolu enfeksiyonlarında da kati izolasyon protokollerinin uygulanması gerektiğini göstermektedir (28).

Tanı

Günümüzde hMPV enfeksiyonunun tanısı hasta bireylerin solunum yolu sekresyonlarından yapılacak viral kültür veya ters transkriptaz PCR (RT-PCR) yolu ile konabilir. hRSV'den farklı olarak bu virusun tanısında kullanılabilecek ucuz ve hızlı bir antijen testi yoktur (28). Böyle bir tanı testi hMPV enfeksiyonunun epidemiyolojik yaygınlığı ve toplumsal sürveyansı düşünüldüğünde acildir ve böylece çocuk ve erişkinlerde hastalığın gerçek önemi saptanacaktır. hMPV'nin viral kültürü uzun sürer. Özellikle tipik sitopatik etki geç gelişir, pahalı ve devamlılığı olmayan hücre kültürleri ve kültür ortamına tripsin eklenmesini gerektirir. Tanısal RT-PCR da pahalıdır, teknik açısından zordur ve sadece moleküler tanı yöntemleri olan laboratuvarlar tarafından uygulanabilir. RT-PCR hem duyarlılık hem de zaman açısından viral kültürden daha üstün görünmektedir (24,36). Bununla birlikte RT-PCR'ın tanısal özelliklerinin viral kültürle karşılaştırıldığı çalışmalar yoktur (22).

IgG enzim immünoassay testi erişkinlerde akut hMPV enfeksiyonun sıklığını belirlemek için geliştirilmiştir (12). hMPV IgG titresinin dört kat ve üzeri artışı yakın tarihli enfeksiyon için önemli bir bulgu olarak kabul edilmektedir.

Tedavi

Bugüne dek hMPV'yi in-vivo veya in-vitro olarak etkisiz hale getiren anti-viral ajan saptanamamıştır. İn-vitro çalışmalar ribavirin ve IV IgG preparatlarının hMPV replikasyonunu inhibe ettiği konusunda umut vericidir. Bu ajanlar özellikle riskli hastalardaki ciddi infeksiyonlarda kullanılabilir^(27,28,38). Hastaneye yatırılan tüm olgularda tedavi suportiftir. Nazal aspirasyon, intravenöz sıvı tedavisi, oksijen ve gerektiğinde mekanik ventilasyon uygulanmaktadır.

Korunma

hMPV'den korunmada genel solunum yolu infeksiyonlarındaki korunma prensipleri geçerlidir. hMPV aşısı için kullanılabilir olası viral hedefler ve epitoplara saptanamamıştır. Buna karşın, atenüe canlı ve inaktive APV aşıları Avrupa'da kümes hayvanlarında APV infeksiyonunun önlenmesi için geliştirilmiştir ve kullanılmaktadır. Bu aşılar başarılı hMPV aşılarının gelecekte geliştirilmesi için anahtar rolü oynayacaktır⁽²⁸⁾.

SONUÇ

Gerek semptomatik çocuk ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda solunum yolu örneklerindeki PCR sonuçları, gerekse farklı topluluklarda hMPV'ye özgü antikor titrelerinin yüksek olması hMPV'un insanlarda yaygın olarak bulunduğu sonucuna varılmasına neden olmaktadır. Çocuk ve erişkinlerde hMPV infeksiyonunun özellikleri tam olarak belirlenmemekle birlikte bu hastalığın klinik olarak hRSV infeksiyonlarından ayırt edilemeyeceği düşünülmektedir. hMPV, sayıları giderek artan insanda etkili solunum yolu virusları listesine eklenmiştir ve bu virusun keşfi tıbbi ve bilimsel çevrelerde yeni tartışma ve araştırmalara neden olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bastien N, Ward D, Van Caesele P et al: Human metapneumovirus infection in Canadian population, *J Clin Microbiol* 2003;41(10):4642-6.
2. Boivin G, Abed Y, Pelletier G et al: Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: A new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups, *J Infect Dis* 2002; 186(9):1330-4.
3. Boivin G, De Serres G, Cote S et al: Human metapneumovirus infections in hospitalized children, *Emerg Infect Dis* 2003;9(6):634-40.
4. Chan PK, Tam JS, Lam CW et al: Human metapneumovirus detection in patients with severe acute respiratory syndrome, *Emerg Infect Dis* 2003;9(9):1058-63.
5. Crowe JE: Human metapneumovirus as a major cause of human respiratory tract disease, *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(Suppl 11): S215-21.
6. Cuevas LE, Ben Nasser AM, Dove MW, Gurgel RD, Greensill J, Hart CA: Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus, Brazil, *Emerg Infect Dis* 2003;9(12):1626-8.
7. Denny FW, Clyde WQ Jr: Acute lower respiratory infections in nonhospitalized children, *J Pediatr* 1986;108(5):635-46.
8. Dollner H, Risnes K, Radtke A, Nordbo SA: Outbreak of human metapneumovirus infection in Norwegian children, *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(5):436-40.
9. Ebihara T, Endo R, Kikuta H et al: Seroprevalence of human metapneumovirus in Japan, *J Med Virol* 2003;70(2):281-3.
10. Ebihara T, Endo R, Kikuta H et al: Human metapneumovirus infection in Japanese children, *J Clin Microbiol* 2004;42(1):126-32.
11. Esper F, Boucher D, Weibel C, Martinello RA, Kahn JS: Human metapneumovirus infection in the United States: clinical manifestations associated with a newly emerging respiratory infection in children, *Pediatrics* 2003;111(6):1407-10.
12. Falsey AR, Erdman D, Anderson LJ, Walsh EE: Human metapneumovirus infections in young and elderly adults, *J Infect Dis* 2003;187(5):785-90.
13. Fleming DM: Weekly returns service report for 1998. Birmingham Research Unit of the Royal College of General Practitioners, s.1-21, June (1999).
14. Freymouth F, Vabret A, Legrand L et al: Presence of the new human metapneumovirus in French children with bronchiolitis, *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(1):92-4.
15. Galiano M, Videla C, Puch SS, Martinez A, Echavarria M, Carballal G: Evidence of human metapneumovirus in children in Argentina, *J Med Virol* 2004;72(2):299-303.
16. Greensill J, McNamara 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.
17. Jartti T, van der Hoogen B, Garofalo RP, Osterhaus AD, Ruuskanen O: Metapneumovirus and acute wheezing in children, *Lancet* 2002;360 (9343):1393-4.
18. Henrickson KJ: Viral pneumonia, "Wald E (ed): *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*" kitabında s.213-33, Saunders, Philadelphia (1998).
19. Howe M: Australian find suggest worldwide reach for metapneumovirus, *Lancet Infect Dis* 2002;2(4):202.
20. Ijpm FF, Beekhuis D, Cotton MF et al: Human metapneumovirus infection in hospital referred South African children, *J Med Virol* 2004;73(3):486-93.
21. Kahn JS: Human metapneumovirus, a newly emerging respiratory virus, *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(10):923-4.
22. Mackay IM, Jacob KC, Woolhouse D et al: Molecular assays for detection of human metapneumovirus, *J Clin Microbiol* 2003;41(1):100-5.
23. Mackay IM, Nissen MD, Siebert DJ et al: First isolation of human metapneumovirus in Australia, *Annual Meeting Australian Society of Microbiology*, Abstract p.36.1, Melbourne (2002).
24. Maertzdorf J, Wang CK, Brown JB et al: Real-time reverse transcriptase PCR assay for detection of metapneumovirus for all known genetic lineages, *J Clin Microbiol* 2004;42(3):981-6.

25. Maggi F, Pifferi M, Vatteroni M et al: Human metapneumovirus associated with respiratory tract infections in a 3-year study of nasal swabs from infants in Italy, *J Clin Microbiol* 2003;41(7):2987-91.
26. Mejias A, Chavez-Bueno S, Ramilo O: Human metapneumovirus: a not so new virus, *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(1):1-10.
27. Mullins JA, Erdman D, Weinberg GA et al: Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness, *Emerg Infect Dis* 2004;10(4):700-5.
28. Nissen MD: Human metapneumovirus: Paramyxoviridae, "Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds): Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 5.baskı" kitabında s. 2341-6, Saunders, Philadelphia (2004).
29. Nissen MD, Siebert DJ, Mackay IM, Sloots TP, Withers SJ: Evidence of human metapneumovirus in Australian children, *Med J Aust* 2002; 176(4):188.
30. Peiris JS, Tang WH, Chan KH et al: Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong, *Emerg Infect Dis* 2003;9(6):628-33.
31. Pelletier G, Dery P, Abed Y, Boivin G: Respiratory tract reinfections by the new human metapneumovirus in an immunocompromised children, *Emerg Infect Dis* 2002;8(9):976-8.
32. Peret TC, Boivin G, Li Y et al: Characterization of human metapneumoviruses isolated from patients in North America, *J Infect Dis* 2002; 185(11):1660-3.
33. Poutanen SM, Low DE, Henry B et al: Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada, *N Engl J Med* 2003;348(20):1995-2003.
34. Principi N, Esposito S, Bosis S: Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in children, *N Engl J Med* 2004;350(17):1788-90.
35. Rawlinson WD, Waliuzzaman Z, Carter IW, Belessis YC, Gilbert KM, Morton JR: Asthma exacerbations in children are associated with rhinovirus but not human metapneumovirus infection, *J Infect Dis* 2003; 187 (8):1314-8.
36. 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.
37. van den Hoogen BG, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA: Analysis of the genomic sequence of a human metapneumovirus, *Virology* 2002;295(1):119-32.
38. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J et al: A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease, *Nat Med* 2001;7(6):719-24.
39. van den Hoogen BG, Osterhaus DM, Fouchier RA: Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection, *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(1 Suppl):S25-32.
40. van den Hoogen BG, van Doornum GJJ, Fockens JC et al: Prevalence and clinical symptoms of human metapneumovirus (hMPV) in hospitalized patients, *J Infect Dis* 2003;188(10):1571-7.
41. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ et al: Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children, *N Engl J Med* 2004;350(5):443-50.
42. World Health Organization: The World Health Report 2000-Health Systems: Improving Performance, World Health Organization, Geneva (2000).
43. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ: The Tucson children's respiratory study: II. Lower respiratory tract illness in the first year of life, *Am J Epidemiol* 1989;129(6):1232-46.
44. Xepapadaki P, Psarras S, Bossios A et al: Human metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants, *J Clin Virol* 2004; 30(3):267-70.