

Toplum Kaynaklı Solunum Yolu Koronavirüsleri (Community-Acquired Respiratory Coronaviruses, CAR-CoV)

Dr. Sare İlbay

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

İnsan koronavirüslerinden (HCoV) 229E, OC43, NL63 ve HKU1; SARS-CoV ve MERS-CoV'den ayırt edilmeleri için "toplum kaynaklı solunum yolu koronavirüsleri (community-acquired respiratory coronaviruses, CAR CoV) olarak adlandırılır. Bu dört virüs tamamen aynı olmasa da klinik ve yapısal özellikler açısından birbirine benzerdir. Tüm dünyada yaygın, endemik, hafif-orta şiddetli hastalığa neden olan solunum yolu virüsleridir (1).

HCoV-OC43 ve HKU1'de diğerlerinden farklı olarak, influenza C' ye benzer şekilde yüzey hemaglutinin esteraz proteini bulunur. Yıllar önce iki virüs ailesi arasında gerçekleşen rekombinasyon sonucu oluşmuş olabileceği düşünülür. Hücreye tutunmada reseptör olarak HCoV-229E aminopeptidaz N (APN)'i, NL63 anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2)'yi, OC43 karsinoembriyonik antijen (CEA) ailesinden bir reseptörü kullanır. HKU1'in tutunduğu reseptör tespit edilememiştir (1). Sağlıklı erişkinlerde CAR-CoV'in yalnız üst solunum yolu epitelinde çoğaldığı ve belirgin sitopatolojik etkisinin olmadığı bilinir. Hücre kültürlerinde siliyer aktivitede azalma gösterilebilen tek sitopatik etkisidir. İmmün sistemi baskılanmış erişkinlerde bronkoalveoler lavaj örneklerinde de gösterilmiştir (2).

HCoV yılın her döneminde görülebilir. Ilıman iklimlerde kış ortasından baharın başına kadar olan dönem en sık görüldüğü zamanlardır. HCoV türleri arasında yıldan yıla değişen baskın tür söz konusudur. Bir tür, bir veya daha fazla yıl diğer türlere göre daha sık görülürken,

sonraki birkaç yılda daha nadir görülme eğilimindedir. 2-3 yılda bir soğuk algınlığı epidemileri yaptıkları gözlenir (2).

CAR-CoV türleri ile ilk karşılaşma, genellikle yaşamın ilk 6 yılında gerçekleşir. Koronavirüslerle karşılaşma sonrası, OC43 ve NL63 antikorları, 229E ve HKU1'e göre daha erken yaşlarda ve daha sık görülür. Seropozitivite yaşla birlikte hızla artar. Bu dört virüse ait antikorların, dünyanın her yerinde erişkinlerdeki prevalansı % 90-100'dür (2, 3). Yaşamın ilk yılında akut solunum yolu semptomları varlığında nazofaringeal sürüntüden PCR ile virüs izolasyonunun yapıldığı prospektif çalışmalarda CAR-CoV sıklığı % 6-16 olarak saptanmıştır (2). Erişkinlerde % 15 olarak tahmin edilen enfeksiyon sıklığı, viral aktivitenin yüksek olduğu aylarda % 35'e kadar çıkabilir (1). CAR-CoV, iki yaş altı semptomatik çocukların % 4'ünde tek başına, % 11'inde diğer solunum yolu virüsleriye birlikte patojen olarak saptanmıştır (2). Gerçek sıklığın saptanması için daha uzun süreli, semptomatik ve asemptomatik kontrol gruplarını içeren, bu dört HCoV türünü de içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

HCoV-229E ile 1966 yılında Chicago Üniversitesi'nde tıp fakültesi öğrencileri arasında, 1967'de Michigan'da; HCoV-OC43 ile 1968 yılında Denver'da bir hastanede yatan bebeklerde; HCoV-OC43, 229E ve NL63 ile farklı zamanlarda daha küçük çaplı olmak üzere yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde salgınlar gözlenmiştir (2).

HCoV-229E ve OC43'ün semptomatik üst solunum yolu enfeksiyonuna yol açtığı net bir şekilde gösterilmiş olsa da, asemptomatik enfeksiyonlar da görülür. Her yaşta % 50 subklinik ve asemptomatik seyir saptanmıştır. Sağlıklı çocuklarda CAR-CoV'nin patojenitesinin düşük ve daha uzun süre atılımının olduğundan bahsedilebilir. Ağır immün yetmezliği (hematopoetik kök hücre nakli gibi) olan çocuklarda HCoV atılımı 2-10 hafta, bebeklerde 3 haftadan uzun sürebilir. Nozokomial bulaşlar da bildirilmiştir (2).

Akut otitis media tanısı alan 92 çocuk hastayla yapılan bir çalışmada nazal sekresyonlarda ve orta kulak sıvısında HCoV-OC43, 299E ve NL63 %17 oranında pozitif bulunmuştur (2). Krupta özellikle HCoV-NL63'ün etken olabileceğine dair veriler vardır. Koronavirüslerin Kawasaki hastalığı ile ilişkisi gösterilememiştir (2).

Literatürde, CAR-CoV'in alt solunum yolu enfeksiyonu etkeni olduğuna dair kanıtlar henüz yetersizdir. Akut alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatan çocuklarda PCR ile saptanan CAR-CoV sıklığı % 4-8'dir. HCoV'lerin, respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ve rinovirüslerle birlikte astım atağını tetiklediği gösterilmiştir. Kistik fibrozis tanılı çocuklar ile kök hücre veya solid organ nakli yapılan, kemoterapi alan ve alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların hem alt, hem üst solunum yolu örneklerinde CAR-CoV'nin 4 türüne de rastlanmıştır. Bu hastalarda semptom olmasına karşın, çoğunun akciğer grafileri normal bulunmuştur. Asemptomatik enfeksiyon ve hastalıklar sırasında birden fazla mikroorganizma ile koenfeksiyonlar pek çok solunum yolu virüsü gibi CAR-CoV için de söz konusudur. Olgu bazında düşünüldüğünde hastalık etkeni olduğuna karar vermek güç olabilir (2, 3).

Koronavirüsler, domuzlar ve buzağılarda ishal etkenlerinden biridir. İnsanlarda enterik hastalık ile ilişkisine yönelik çalışmalarda, en yakın ve anlamlı ilişki neonatal nekrotizan enterokolit ile gösterilmiştir. Bu çalışmalarda elektron mikroskobu ile dışkıda CoV benzeri partiküller görülmüştür. Akut gastroenteriti olan hasta çocukların dışkı ve nazofaringeal örneklerinde eş zamanlı PCR ile CAR-CoV saptanmış, ancak diğer iyi bilinen gastroenterit etkeni virüslerle birlikte izole edilmiştir. Sağlıklı, asemptomatik bireylerin dışkı örneklerinde de semptomatik bireyler ile aynı oranda CAR-CoV PCR pozitifliği saptanmıştır (1, 2). Bu nedenle, CAR-CoV'in gastrointestinal hastalığıdaki rolü için kanıtlar yetersizdir.

Koronavirüslerin, farelerde multipl skleroz benzeri demiyelizan hastalık etkeni olduğu bilinir. İnsanlarda santral sinir sistemi hastalıkları ile ilişkisine yönelik literatürde; akut nörolojik epizodları olan 6 hastada, akut demiyelizan ensefalit tablosu olan bir hastada HCoV-

OC43 enfeksiyonu gösterilmiştir. Multipl skleroz tanısı olan iki hastanın santral sinir sistemi dokusunda koronavirüsler (SK+SD) izole edilmiş, primat modelinde de bu virüslerden birinin demiyelinizasyona neden olduğu gösterilmiş, bir hastanın beyin dokusunda elektron mikroskopi ile koronavirüs benzeri partiküller görülmüş, hastaların beyin dokusunda PCR ile koronavirüs RNA'sı izole edilmiştir. Bunlara karşın, antijenik ve genetik yapı olarak fare hepatit virüsüne çok benzer olan, SK ve SD koronavirüsleri fare dokusu kullanılarak izole edilmiştir. Bu nedenle bu virüslerin fare kaynaklı olma ihtimali dışlanamamıştır. Ayrıca diğer çalışmalarda multipl sklerozu olan hastaların santral sinir sisteminde koronavirüse ait RNA gösterilememiş veya kontrol grubu ile benzer oranda bulunmuştur. Onbir aylık ağır kombine immün yetmezliği olan ve ölümlü sonuçlanan ensefalit geçiren bir çocuğun beyin dokusunda nöronlar içinde HCoV-OC43 gösterilmiştir. Bu alanda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (1, 2).

İyileşme hücresel immünite ile gerçekleşir. İmmün yetmezliği olan çocuklarda ağır ve uzun süren enfeksiyonlara neden olabilir. Enfeksiyon sonrası kazanılmış bağışıklık türe özgüdür ve en az 1 yıl sürer. Muhtemelen antikor düzeyinin hızlı düşmesine bağlı olarak re-enfeksiyon sıktır. Yakın türlere karşı bağışıklık daha düşük düzeyde olsa da söz konusu olabilir (2).

CAR-CoV'ler önceleri solunum yolu epiteli kültürlerinden izole edilmiştir, hücre kültüründe üremeleri güçtür. Tanıda solunum yolu örneklerinden direkt antijen veya nükleik asit tespit yöntemleri kullanılır. HCoV tanısında immünflorasan ve ELISA yöntemleri oldukça başarılıyken, PCR tekniklerinin kullanılması tanıyı kolaylaştırmıştır. Tüm koronavirüs tiplerini aynı anda tanımaya yönelik primerler üretilmeye çalışılsa da, duyarlılığın azalması söz konusu olabilir (1, 2).

CAR-CoV farklı türleri ile yüksek oranda re-enfeksiyonların görülmesi ve çok sayıda tür olması, aşının HCoV ilişkili solunum yolu hastalıklarını önlemede etkisiz olabileceğini

düşündürmektedir. CAR-CoV için etkin bir antiviral ilaç henüz yoktur (1). Korunmada bariyer yöntemleri ve enfeksiyon kontrol tedbirleri önemli yer tutar.

Kaynaklar

1. Perlman S, McIntosh K. Coronaviruses, Including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS). in Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th ed. USA: Elsevier inc, 2020; 2072-80.
2. Englund JA, Kim YJ, McIntosh K. Human Coronaviruses, Including Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. in Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8th ed. USA:Elsevier inc, 2018; 1846-54.
3. Graepel KW, Denison MR. Coronaviruses. in Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. USA:Elsevier inc, 2020; 1742-44.