Ağır Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olgularında Respiratuar Sinsityal Virüs ve İnfluenza Virüslerinin Seroepidemiolojisi

Seroepidemiology of Respiratory Syncytial Virus and Influenza Viruses in Cases with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Gülru ERBAY¹, Ceyda ANAR¹, Güneş ŞENOL², Can BİÇMEN³, Yusuf PINAR¹, Melih BÜYÜKŞİRİN¹

¹ İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

¹ *Clinic of Chest Diseases, Izmir Dr. Suat Seren Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Izmir, Turkey*

² İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

² *Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Izmir Dr. Suat Seren Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Izmir, Turkey*

³ İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³ *Clinic of Medical Microbiology, Izmir Dr. Suat Seren Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Izmir, Turkey*

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada ağır kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan olgularda respiratuar sinsityal virüs ve influenza virüsle-riyle karşılaşma oranlarının saptanması planlanmıştır.

Materyal ve Metod: Hastanemize 2006-2007 sonbahar-kış döneminde başvuran ardışık 57 ağır KOAH hastası çalışmaya alın-mıştır. ELISA yöntemiyle influenza A, influenza B ve RSV spesifik IgG ve IgA antikorları çalışılmıştır.

Bulgular: İnfluenza A, influenza B ve RSV IgG ve IgA seropozitiflik oranları sırasıyla,%100 (n= 57), %75.4 (n= 43), %94.7 (n= 54) ve %21 (n= 12), %17.5 (n= 10), %19.3 (n= 11) olarak bulunmuştur.

Sonuç: KOAH hastalarında influenza ve RSV seroprevalansı yüksektir. İnfluenza A ve B kökenleri içeren aşılardan yapılması ve solunum enfeksiyonlarından korunma önlemlerinin alınması KOAH hastalarında atakların önlenmesi için önemlidir.

Anahtar kelimeler: KOAH, influenza, RSV

Geliş Tarihi: 07.04.2014 • **Kabul Ediliş Tarihi:** 02.11.2014 • **Yayınlanma Tarihi:** 11.11.2014

ABSTRACT

Introduction: This study aimed to detect encountering rates of influenza and respiratory syncytial virus (RSV) viruses in patients with severe chronic obstructive pulmonary diseases.

Materials and Methods: Fifty-seven severe COPD patients applied to our hospital between the autumn-winter season of 2006-2007 were included into the study. Influenza A, influenza B, and RSV specific IgA and IgG antibodies were studied by ELISA method.

Results: Seropositivity rates of IgG and IgA for influenza A, influenza B and RSV were found 100% (n= 57), 75.4% (n= 43), 94.7% (n= 54) and 21% (n= 12), 17.5% (n= 10), 19.3% (n= 11), respectively.

Conclusion: Seroprevalance of influenza and RSV were found high in patients with COPD. Vaccination for Influenza A and B and protection from respiratory infections are important for the prevention of acute exacerbations of COPD.

Key words: COPD, influenza, RSV

Received: 07.04.2014 • **Accepted:** 02.11.2014 • **Published:** 11.11.2014

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanmasıyla karakterize bir hastalıktır. KOAH alevlenmesi "hastalığın doğal seyri esnasında, günlük olağan değişimlerin ötesinde, nefes darlığı, öksürük ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin, akut olaylar" olarak tanımlanmaktadır^[1,2].

Alevlenmelerin etyolojisinde en sık, %50-70 trakeobronşiyal enfeksiyonlar (bakteriyel etkenler %40-50, viral etkenler %30-40, atipik bakteriyel etkenler %5-10) oynamaktadır. Bakteriler içinde *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*; virüsler içinde de rinovirüs, influenza, adenovirüs, parainfluenza, koronavirüs ve respiratuar sinsityal virüs (RSV) başta gelmektedir. RSV ve influenza viral etkenlerin %10-20'sini oluşturmaktadır^[3,4].

RSV ve influenza virüs enfeksiyonlarının tanısında serolojik yöntemler (ELISA, CF ve IHA), viral kültür ve moleküler yöntemler kullanılır. Geçirilmiş viral enfeksiyonların tanısında en sık kullanılan yöntem ELISA ile kalıcı antikorların saptanmasıdır^[5]. IgG türü antikorlar geçirilmiş enfeksiyonları belirlerken, IgA türü antikorlar, enfeksiyon etkeninin türüne göre değişmekle birlikte genellikle son bir yıl içinde yüksek oranda serumda saptanabilir^[6,7].

Bu çalışmada KOAH hastalarında kesitsel bir seroepidemiolojik çalışma ile RSV ve influenza virüsleriyle karşılaşma oranlarının saptanması planlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma kesitsel analiz olarak planlandı. Göğüs hastalıkları polikliniğine 2006 Eylül-2007 Şubat tarihleri arasında başvuran ve ağır KOAH ($FEV_1 \leq 50\%$) tanısı almış ardışık 57 hasta çalışmaya alındı. KOAH ağırlığının belirlenmesi için, solunum fonksiyon testleri ZAN 100 Betterflow spirometre cihazıyla yapıldı. "Forced expiratory volume in one second (FEV_1)", "forced ve inspiratory vital capacity (FVC, IVC)" KOAH düzeyinin tanımlanması için değerlendirildi. KOAH düzeyi aşağıda verilen GOLD kriterlerine göre belirlendi^[2]: Spirometrik KOAH tanısı (FEV_1/FVC): $\leq \%88$ (beklenen); KOAH düzeyi (FEV_1): hafif $> \%80$, orta $\%80$ - $\%50$, ciddi $\%50$ - $\%30$, çok ciddi $< \%30$.

Her hastaya akciğer filmi çekildi. Astımlı olduğu belirlenen ve spirometrik testleri yapılamayan hastalar ile bronşektazi, pnömoni, kalp yetmezliği veya diğer nedenlere (metabolik asidoz, ciddi anemi, nöromusküler hastalıklar gibi) bağlı olarak gelişmiş olabilecek dispne varlığı, malignansi ve ağır immünsüpresif hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan hastaların serum örnekleri ayrılarak -20°C 'de çalışma zamanına kadar saklandı. RSV, influenza A ve influenza B virüsleri için IgG ve IgA antikorları ELISA yöntemiyle otomatize ETI-Max 3000 mikropak analizöründe (DiaSorin S.p.A., Saluggia (Vercelli), Italy) üretici firma önerileri doğrultusunda mikroELISA kitleri (IBL, Immunobiological Laboratories, GmbH, Hamburg, Germany) ile çalışıldı. Sonuçlar üretici firma önerileri doğrultusunda uygulanan test prosedürüne göre negatif veya pozitif olarak rapor edildi.

Bu çalışma hastane bilimsel çalışmalar etik komitesinden onay almıştır.

Tablo 1. İnfluenza A , influenza B ve RSV seropozitiflik oranları

	IgA		IgG	
	n	%	n	%
Toplam hasta sayısı = 57				
İnfluenza A	12	21	57	100
İnfluenza B	10	17.5	43	75.4
RSV	11	19.3	54	94.7

BULGULAR

Toplam 57 ağır KOAH hastası çalışılmıştır. Hastaların 46 (%80.7)'sı erkek, 11 (%19.3)'i kadındı. Yaş ortalaması 65.2 ± 8.3 yıl olarak bulundu. Sigara yılı 38.2 ± 12.7 olarak saptandı.

Hastaların tamamında serum influenza A IgG pozitif saptanmıştır. Üç hastada RSV, 14 hastada ise influenza B'ye karşı IgG türü antikorlar saptanmamıştır. Çalışılan viral ajanlara özgü IgA pozitiflik oranları, IgG pozitiflik oranlarına göre düşük olarak bulunmuştur. Serum immünglobulinlerin pozitiflik sayı ve oranları Tablo 1'de verilmiştir.

TARTIŞMA

İnfluenza virüsleri ve RSV toplum genelinde sık rastlanan solunum yolu virüsleridir. Ancak RSV ve influenza virüslerinin toplumdaki gerçek atak hızını sıklığını bilmek, her grip benzeri hastalık sırasında özgün tanısal testler istenmediği için ve her hastalanan sağlık kuruluşuna başvurmadiği için, pek mümkün değildir. Ancak gelişmiş süveyans ağı olan bazı ülkelerde birtakım veriler rapor edilmektedir.

İnfluenzanın erişkinlerde, RSV'nin ise küçük çocuklarda yüksek morbidite gösterdiği bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde erişkin nüfus için her 100.000 kişide influenza ve RSV'ye ait yıllık mortalite sırasıyla 13.8 ve 4.3 olarak rapor edilmiştir^[8]. Bir başka çalışmada ise ABD'de influenzaya bağlı yıllık hastaneye yatış 100.000'de 88 olarak bildirilmiştir. Geniş bir süveyans çalışmasında, solunumsal virüs mevsiminde yıllık ortalama 2815/100.000 solunumsal hastalıklara bağlı hastaneye yatışın 13'ünün influenza, 34'ünün RSV'ye bağlı olduğu belirtilmiştir. Aynı dönemde tetkik edilen hasta örneklerinde %15 örnekte influenza, %19'unda RSV laboratuvar olarak kanıtlanmıştır. Aynı çalışmada yıllık influenza ve RSV'ye bağlı hastaneye yatış sırasıyla 100.000'de 63 ve 55; 65 yaş üzerinde ise influenza 309 olarak rapor edilmiştir^[9]. Çin'de üst solunum yolu enfeksiyonu olan 596 yetişkin hasta-

da %21 influenza ve %2.5 RSV saptanmıştır^[10]. Çin'de yapılan bir başka çalışmada ise, iki yıllık sentinel süveyans verileri analiz edildiğinde, erişkinlerde grip benzeri hastalıkta en sık influenza virüsleri saptanırken, 16 yaş üzerinde RSV saptanmamıştır^[11].

Yakın zamanda yayınlanan Lee ve arkadaşlarının çalışmasında 50 yaş üzeri solunum yolu enfeksiyonu olan yetişkinlerde RSV %54 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada RSV enfeksiyonu saptanan hastaların %27'sinde KOAH alta yatan ek hastalık olarak bulunmuş olmakla birlikte, KOAH varlığı RSV enfeksiyonu için ek bir risk faktörü olarak belirtilmemiştir^[12].

Griffin ve arkadaşları ise hastaneye yatışların %7-9'unun ve 65 yaş üzeri ölümlerin %9'unun kronik akciğer hastalığı olan yetişkinlerde olduğunu, kış döneminde 1000 hastada hastaneye yatışların %23 ve %18'inin; ölümlerin ise %2 ve %5'inin sırasıyla influenza ve RSV'ye bağlı olduğunu bildirmişlerdir^[13].

KOAH'lı hastalarda, bazı olgularda, enfeksiyon sonrası uzun süreli RSV persistansı gösterilmiştir. Bu hastalarda aktif immünglobulin üretimi olmakta, uzun süre yüksek düzeyde kalmakta fakat birlikte RSV için nötralizan etkilerinin düşük olduğu bildirilmektedir^[14]. Bu bizim hastalarımızda saptanan yüksek RSV IgG (%94) ve düşük RSV IgA (%19) oranını açıklayabilir.

İnfluenza sezonunda grip benzeri hastalık geçirenlerin influenza olma riski diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarına göre daha yüksek olarak görülmektedir. Ülkemizdeki son verilere göre, Sağlık Bakanlığı Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığının influenza raporunda 2013-2014 grip benzeri hastalık nedeniyle viral kültür alınan 637 hastanın %26'sında influenza virüsleri saptanmış ancak RSV hiç izole edilmemiştir^[15]. Bizim hastalarımızda, yakın zamandaki karşılaşma yüzdesini vermesi açısından influenza IgA oranına bakılacak olursa (influenza A ve B, sırasıyla %21 ve %17) genel toplum oranlarına yakındır.

Ülkemizde, Bakanlık tarafından yürütülen sentinel süveyans dışında, hastalık kohortlarında bu konuda yapılmış geniş tabanlı çalışmalara rastlanmamıştır. Bu konuda literatürde rastlayabildiğimiz tek ulusal veri, Erdem ve arkadaşlarına aittir. Çalışmalarında influenza IgG seropozitivitesini 30 KOAH hastasında %60 ve 30 sağlıklı kontrol grubunda %30; RSV IgG için %86 ve %100 olarak bulmuşlardır^[16]. Bizim bulgularımız influenza için daha yüksek, RSV için benzer düzeyde pozitiflik oranları göstermektedir.

Bizim hasta grubumuzda RSV ve influenza ile karşılaşma oranı kümülatif olarak yüksek bulunmuştur. Ancak IgA oranları açısından literatürde kaynak bulunamamıştır. Ancak son bir yıl içindeki karşılaşmayı yansıtmaması açısından bakılacak olursa; ataklardan korumak için hastalarımıza mevsimsel grip aşısının önerilmesi bu hastaların yaklaşık %20'sini influenzaya bağlı ataklardan koruyabilir. RSV için erişkinde etkili bir aşı olmadığından solunum yoluyla bulaşan hastalıklardan genel koruma önlemleri ile ilgili hasta eğitimi önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
2. GOLD. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop report. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2009. www.goldcopd.com (accessed date: 24.04.2009)
3. Sayiner A, Polatlı M, Çöplü L. Türk Toraks Derneği akut bronşit ve KOAH ve bronşektazi alevlenmelerinde antibiyotik tedavisi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10:3-7.
4. Miravittles M. Do we need antibiotics for treating exacerbations of COPD? *Ther Adv Respir Dis* 2007;1:61-76.
5. Babacan F. Enfeksiyon ve bağışık yanıt. Wilke A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008:57-98.
6. Clements ML, Murphy BR. Development and persistence of local and systemic antibody responses in adults given live attenuated or inactivated influenza A virus vaccine. *J Clin Microbiol* 1986;66:72.
7. Powers DC, Murphy BR, Fries LF, Adler WH, Clements ML. Influenza virus serology-a comparative study. *J Virol Methods* 1999;78:163-9.
8. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179-86.
9. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng PY, Steiner C, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis* 2012;54:1427-36.
10. Lu Y, Tong J, Pei F, Yang Y, Xu D, Ji M, et al. Viral aetiology in adults with acute upper respiratory tract infection in Jinan, Northern China. *Clinical and Developmental Immunology* 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/869521>
11. Huo X, Qin Y, Qi X, Zu R, Tang F, Li L, et al. Surveillance of 16 respiratory viruses in patients with influenza-like illness in Nanjing, China. *J Med Virol* 2012;84:1980-4.
12. Lee N, Lui GC, Wong KT, Li TC, Tse EC, Chan JY, et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis* 2013;57:1069-77.
13. Griffin MR, Coffey CS, Neuzil KM, Mitchel EF Jr, Wright PF, Edwards KM. Winter viruses: influenza- and respiratory syncytial virus-related morbidity in chronic lung disease. *Arch Intern Med* 2002;162:1229-36.
14. Krivitskaia VZ, Iakovleva NV, Aleksandrova NI. Characteristics of anti-respiratory syncytial humoral immunity during persistence of respiratory syncytial virus antigens in adult patients with chronic obstructive bronchitis. *Vopr Virusol* 1996;41:234-7.
15. Haftalık İnfluenza (Grip) Sürveyans Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı. 17 Ocak 2014.
16. Erdem E, Muz M, Kırkıl G, Turgut T, Deveci F, Akbulut H. Türkiye'de pandemik grip epidemiyolojisi. *Solunum* 2011;13:100-6.

Yazışma Adresi /Address for Correspondence

Doç. Dr. Güneş ŞENOL

İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
İzmir, Türkiye

E-posta: drshenol@yahoo.com