

---

# Grip Benzeri Semptomlarla Başvuran Hastalarda Viral Etkenlerin Araştırılması

Gürdal YILMAZ\*, Kemalettin AYDIN\*, Rahmet ÇAYLAN\*\*,  
Ebru Emel SÖZEN\*, Gönülden AKTOZ BOZ\*\*\*, İftihar KÖKSAL\*

\* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TRABZON

\*\* Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA

\*\*\* Akçaabat Devlet Hastanesi, TRABZON

## ÖZET

Grip; influenza virüslerinin neden olduğu, bulaşıcı bir infeksiyon hastalığıdır. Respiratuar sinsityal virüs (RSV), parainfluenza virüsleri, adenovirüs, rinovirüs, koronavirüs gibi çeşitli virüsler de influenza benzeri semptomlarla infeksiyon oluşturmaktadır. Çalışmamızda, hastanemize Ekim 2001-Nisan 2002 ve Ekim 2003-Nisan 2004 tarihleri arasında grip benzeri semptom ve klinik bulgularla başvuran hastalar değerlendirildi. Nazofaryngeal aspirat ve serum örneklerinde viral antijenler ve antikolar immünfloresan yöntemiyle araştırıldı. Birinci dönemde değerlendirmeye alınan 37 hastanın %48.6'sında, ikinci dönemde 25 hastanın %44'ünde etyolojik ajan tespit edildi. İlk dönemde %61.1 influenza B, %22.2 influenza A, %16.7 RSV saptanırken, ikinci dönemde %45.5 influenza A, %27.3 RSV, %18.2 influenza B ve %9.1 parainfluenza virüs tip I saptandı. Hastalarda en fazla karşılaşılan semptomlar halsizlik, ateş, terleme, baş ve kas ağrısı, öksürük, göz yaşarması, ses ve tat değişiklikleriydi. Semptomların devam etme süresi etyolojik ajanın tespit edildiği grupta  $6.8 \pm 3.1$  gün iken, etyolojik ajan tespit edilemeyen grupta  $4.6 \pm 2.4$  gün idi. Sonuçlarımız, baskın influenza virüs tipinin yıldan yıla değiştiğini göstermektedir. Hızlı, güvenilir ve kolay bir test olan immünfloresan yöntem, viral etkenlerin tespitinde önemlidir. Ancak, hastalık semptomlarının ve vireminin belirgin olmadığı ve kısa sürdüğü durumlarda etken tespiti zorlaşmaktadır. Etken tespiti ve iyi bir klinik gözlem, grip benzeri semptomlarla başvuran hastalarda bakteriyel infeksiyonlara yönelik uygunsuz antibiyoterapiyi önlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Grip, İnfluenza virüs, İmmünfloresan yöntem

## SUMMARY

### An Investigation of Viral Agents in Patients Presenting with Flu-Like Symptoms

Flu, is an infectious disease caused by influenza viruses. Various different viruses, such as respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenza virus, adenovirus, rhinovirus and coronavirus constitute infection with flu-like symptoms. In our study, the patients who applied to our hospital with flu-like symptoms and clinical findings between October 2001 to April 2002 and October 2003 to April 2004 were evaluated. Viral antigens and antibodies in the nasopharyngeal aspirates and serum samples were investigated by immunofluorescent technique. In our study we determined etiological agents in 48.6% of 37 patients evaluated in the period I, and in 44% of 25 patients in the period II. In the first period, influenza B was determined as 61.1%, influenza A as 22.2% and RSV as 16.7%, while in the second period influenza A was determined as 45.5%, RSV as 27.3%, influenza B as 18.2% and parainfluenza type I as 9.1%. The most frequently encountered symptoms in pati-

ents were fatigue, fever, sweating, headache and muscle pain, coughing, running eyes, and sound and taste changes. Duration of symptoms was  $6.8 \pm 3.1$  days in the group in which the etiological agent was identified and  $4.6 \pm 2.4$  days in the group in which the etiological agent could not be determined. Our findings show that the dominant influenza virus type varies from year to year. Immunofluorescence, a rapid, reliable and simple test, is important in the identification of viral agents. However, agent identification becomes difficult in situations in which disease symptoms and viremia are not obvious and are short-lived. Agent identification and good clinical observation prevent inappropriate antibiotherapy aimed at bacterial infections in patients presenting with flu-like symptoms.

**Key Words:** Human flu, Influenza, Influenza A virus, Immunofluorescence technique

Grip; öksürtük, burun akıntısı, boğaz ağrısı gibi solunum sistemi semptomları ile birlikte ani başlangıçlı ateş, baş ağrısı, halsizlik ve kas ağrılarıyla seyreden, solunum yolları mukozasının inflamasyonu ile karakterize influenza virüslerinin neden olduğu son derece bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır<sup>[1,2]</sup>. Özellikle son yıllarda bu hastalığın gelişmiş ülke ekonomilerini etkileyecek biçimde iş gücü kaybına yol açtığı belirlenmesi, hastalıktan korunmada etkili bir aşının varlığı ve tedavi amaçlı olarak çeşitli antiviral ajanların kullanıma girmesi, zaman zaman epidemik ve pandemilere yol açan ve risk gruplarında yüksek mortalite oranları olan bu hastalığın önemini artırmıştır<sup>[2,3]</sup>. Hastalık çoğunlukla kış aylarında görülürken, insanlar arası direkt temas, damlacık yolu ve kontamine eşyalar yoluyla bulaşır. Klinik asemptomatik seyirli olabileceği gibi, ölümcül seyreden bir viral pnömoni tablosu da görülebilmektedir<sup>[1,2]</sup>. Bu semptomlara başta influenza virüsleri olmak üzere birçok virüs [respiratuar sinsityal virüs "respiratory syncytial virüs (RSV)", parainfluenza virüs, adenovirüs, rinovirüs, koronavirüs gibi], bakteri, fungus ve paraziter etkenler neden olabilmektedir<sup>[4]</sup>. Bu nedenle viral enfeksiyonlarda ayırıcı tanı önem kazanmaktadır. Klinik olarak ayırıcı zor olan bu etkenlerin ayırıcı tanısı ancak seroepidemiolojik incelemelerle yapılabilmektedir. İmmünfloresan yöntemle viral antijen ve antikorların saptanması bu etkenlerin serolojik olarak ayırt edilmesinde önemlidir.

Çalışmamızda, grip benzeri semptomlarla başvuran hastalarda viral etkenlerin saptanması ve bölgedeki virüslerin dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## **MATERYAL ve METOD**

Çalışmamızda, hastanemiz enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji polikliniğine Ekim 2001-Nisan 2002 ve Ekim 2003-Nisan 2004 tarihleri arasında, grip benzeri semptom ve klinik bulgularla başvuran hastalar değerlendirildi. Hastalardan etyolojik

ajanın saptanmasına yönelik olarak diğer mikrobiyolojik (boğaz-balgam Gram boyama ve kültürü) incelemelerin yanı sıra nazofarengeal aspirat örnekleri ve/veya serumları alınarak immünfloresan yöntemle serolojik incelemeler yapıldı.

### **1. Dönem (Ekim 2001-Nisan 2002)**

Nazofarengeal aspirat örneklerinde; adenovirüs, influenza A, B ve parainfluenza virüs antijenlerini içeren respiratuar virüs paneli ve RSV antijeni (Argene Biosoft, Fransa) immünfloresan yöntemle araştırıldı. Respiratuar virüs panelinde viral antijen pozitifliği saptanan hastaların diğer nazofarengeal aspirat örnekleri adenovirüs, influenza A, B ve parainfluenza virüs tip 1, 2 ve 3 antijen kitleri (Argene Biosoft, Fransa) ile ayrı ayrı immünfloresan yöntemle boyanarak incelendi.

### **2. Dönem (Ekim 2003-Nisan 2004)**

Nazofarengeal aspirat örneklerinde; adenovirüs, influenza A, B ve parainfluenza virüs antijenlerini içeren respiratuar virüs paneli ve RSV antijeni (Argene Biosoft, Fransa) immünfloresan yöntemle araştırıldı. Respiratuar virüs panelinde viral antijen pozitifliği saptanan hastaların serumlarında adenovirüs, influenza A, B ve parainfluenza virüs tip 1, 2 ve 3 immünglobulin (Ig) M antikorları (Euroimmun, Almanya) immünfloresan yöntemle araştırıldı.

## **BULGULAR**

Birinci dönemde değerlendirmeye alınan 37 hastanın %48.6'sında etyolojik ajan tespit edildi. On beş hastada respiratuar virüs panel pozitifliği, üç hastada RSV pozitifliği vardı. Respiratuar virüs panelinde viral antijen pozitifliği saptanan hastaların diğer nazofarengeal aspirat örneklerine bakıldığında, bunların 11'i influenza B virüsü, dördü influenza A virüsü idi. On dokuz hastada ise etyolojik ajan saptanamadı. İkinci dönemde değerlendirmeye alınan 25 hastanın %44'ünde etyolojik ajan tespit edildi. Sekiz hastada respiratuar virüs panel pozitifliği, üç

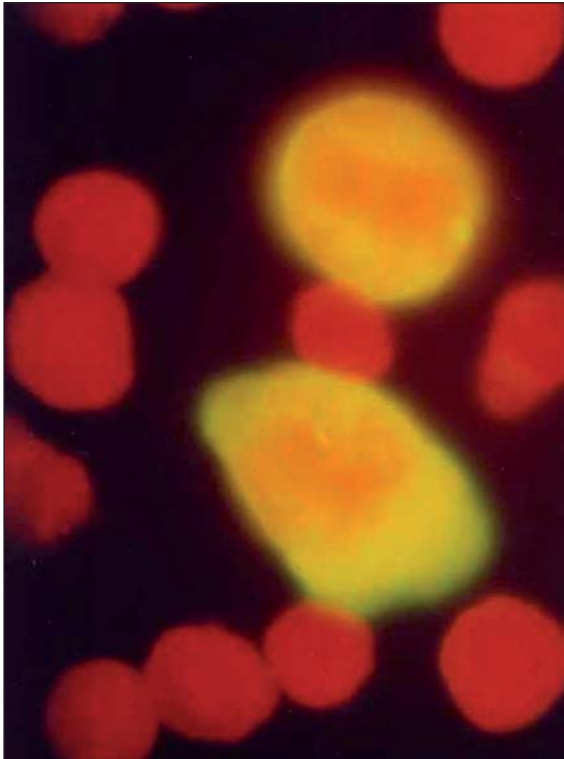
hastada RSV pozitifliği vardı. Respiratuar virüs panelinde viral antijen pozitifliği saptanan hastaların serumları incelendiğinde beş hastada influenza A IgM, iki hastada influenza B IgM ve bir hastada parainfluenza tip 1 IgM pozitifliği belirlendi. On dört hastada ise etyolojik ajan saptanamadı (Tablo 1). İnfluenza A ve B ile infekte hücrelerin immünfloresan mikroskopta görünümü Resim 1 ve 2'de verilmiştir.

Çalışma dönemlerinde etyolojik ajanın tespit edildiği 29 hasta değerlendirildiğinde; lökosit değerleri ortalama  $6813 \pm 4917$  iken, periferik yaymada 27

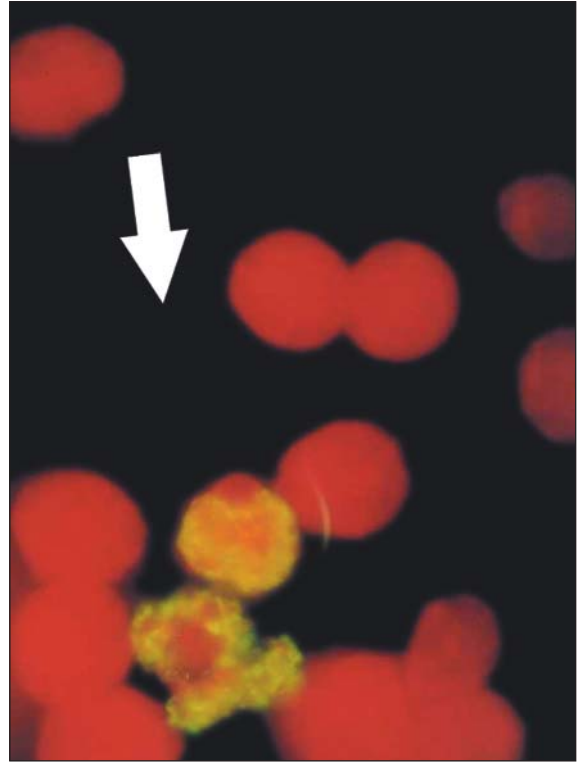
**Tablo 1. Etiyolojik ajanların dağılımı**

Etken	1. dönem		2. dönem	
	n	%	n	%
• İnfluenza A	4	22.2	5	45.5
• İnfluenza B	11	61.1	2	18.2
• RSV	3	16.7	3	27.3
• Parainfluenza virüs tip 1	-		1	9.1
• Toplam	18		11	

RSV: Respiratuar sinsityal virüs.



**Resim 1. İmmünfloresan mikroskopta influenza A ile infekte hücre görünümü.**



**Resim 2. İmmünfloresan mikroskopta influenza B ile infekte hücre görünümü.**

(%93.1) hastada lenfosit hakimiyeti mevcuttu. On bir (%37.9) hasta hastaneye yatırılarak izlenirken, üç hastada sekonder bakteriyel pnömoni gelişti ve antibiyotik tedavisi başlandı. Çalışma dönemlerinde etyolojik ajan tespit edilemeyen 33 hasta değerlendirildiğinde; lökosit değerleri ortalama  $7030 \pm 4128$  iken, periferik yaymada 25 (%75.8) hastada lenfosit hakimiyeti mevcuttu. Beş (%15.2) hasta hastaneye yatırılarak izlenirken, hiçbirinde sekonder bakteriyel infeksiyon gelişmedi ve hiçbirine antibiyotik verilmedi. Hastalarda en fazla karşılaşılan semptomlar halsizlik, ateş, terleme, baş ve kas ağrısı, öksürük, göz yaşarması, ses ve tat değişiklikleriydi (Tablo 2).

Semptomların devam etme süresi etyolojik ajanın tespit edildiği grupta  $6.8 \pm 3.1$  gün iken, etyolojik ajan tespit edilemeyen grupta  $4.6 \pm 2.4$  gün idi. En uzun süre devam eden semptomlar halsizlik, baş ağrısı, burun akıntısı, ses ve tat değişiklikleriydi (Tablo 3).

### TARTIŞMA

Tarih boyunca görülen ve çağımızın önemli hastalıklarından biri olan influenza infeksiyonları bu virüs üzerinde birçok çalışma yapılmasını doğurmuş ve Dünya Sağlık Örgütü'nün tüm dünyadaki virüs varyasyonlarını monitörize etmesine neden olmuştur<sup>[3]</sup>.

**Tablo 2. Gribal semptomların görülme oranları**

Semptom	Etyolojik ajan tespit edilen (n= 29)	Etyolojik ajan tespit edilemeyen (n= 33)
	%	%
Halsizlik	93.1	84.8
Miyalji	89.7	90.9
Öksürük	89.7	54.5
Ateş	86.2	75.8
Ses değişikliği	86.2	84.8
Terleme	86.2	63.6
Baş ağrısı	86.2	69.7
Göz yaşarması	82.8	75.8
Tat değişikliği	79.3	84.8
Boğaz ağrısı	72.4	48.5
Titreme	72.4	57.6
Göz hareketlerinde ağrı	72.4	54.5
Burun akıntısı	65.5	54.5
Balgam	44.8	36.4
Kulaklarda basınç	37.9	36.4

**Tablo 3. Semptomların süresi**

Semptom	Etyolojik ajan tespit edilen (n= 29)	Etyolojik ajan tespit edilemeyen (n= 33)
	Gün	Gün
Halsizlik	12.2 ± 3.5	9.4 ± 3.6
Ses değişikliği	9.6 ± 4.0	7.6 ± 3.4
Burun akıntısı	8.7 ± 3.4	3.6 ± 2.1
Baş ağrısı	8.0 ± 2.7	5.0 ± 2.1
Öksürük	7.1 ± 3.6	4.7 ± 1.8
Göz yaşarması	6.2 ± 3.0	4.3 ± 2.3
Terleme	6.0 ± 2.7	2.8 ± 1.5
Miyalji	5.9 ± 3.8	6.2 ± 2.7
Ateş	5.9 ± 3.0	4.8 ± 1.8
Kulaklarda basınç	5.6 ± 3.4	4.1 ± 1.8
Tat değişikliği	5.1 ± 2.2	6.6 ± 3.4
Balgam	5.0 ± 3.1	2.7 ± 1.3
Boğaz ağrısı	5.0 ± 2.4	3.1 ± 1.4
Göz hareketlerinde ağrı	5.0 ± 2.9	4.5 ± 1.9
Titreme	4.0 ± 2.4	2.2 ± 1.2

Viral infeksiyonların kesin tanısı hücre kültüründe virüsün izolasyonu ile konulmaktadır. Bu yöntemin donanım gerektiren laboratuvarlarda yapılabilmesi, zaman alıcı ve pahalı olması gibi nedenlerle rutinde kullanılması zordur. Rutin çalışmalarda hızlı tanı yöntemlerinin kullanılması daha pratiktir<sup>[5-8]</sup>. İmmünfloresan yöntemle viral antijenlerin tespiti %80-95 arasında özgüllük ve duyarlılığa sahipken, antikor tespitinin özgüllük ve duyarlılığı düşüktür<sup>[5,9,10]</sup>. Çalışmamızın her iki döneminde respiratuar virüs panelinde (adenovirüs, influenza A, B ve parainfluenza virüsü) viral antijen pozitifliği araştırılmıştır. Respiratuar virüs panelinde viral antijen pozitifliği saptanan hastalarda viral etkenleri ayırabilmek için birinci dönemde adenovirüs, influenza A, B ve parainfluenza virüs tip 1, 2 ve 3 antijenleri, ikinci dönemde adenovirüs, influenza A, B ve parainfluenza virüs tip 1, 2 ve 3 IgM antikorları tek tek araştırılmıştır. İkinci dönemde antikor araştırmamızın nedeni kit yokluğundan kaynaklanmıştır. Ancak bu hastaların nazofarengeal aspirat örneklerinin respiratuar virüs panelindeki incelemelerinde antijen tespit edilmiş olması çalışmamızın özgüllük ve duyarlılığını korumuştur.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000-2001 döneminde incelenen 88.598 örneğin %10'unda etken tespit edilmiş; bunların %54'ü influenza A, %46'sı influenza B olarak belirlenmiştir<sup>[11]</sup>. Rabagliati ve arkadaşlarının çalışmasında, 86 hastada %48.2 influenza A, %25.3 influenza B, %15.7 parainfluenza-2, %8.4 RSV, %1.2 parainfluenza-3 ve %1.2 adenovirüs tespit edilmiştir<sup>[4]</sup>. 2000-2001 influenza mevsiminde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinde, ülkemizdeki toplam beş merkezden sağlanan ve grip tanısı konan 92 örnekten izole edilen 78 suşun %63.9'unda influenza A, %36.1'inde influenza B saptanmış, altı örnekte ise etken tespit edilememiştir<sup>[12]</sup>. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezinde 2002-2003 influenza mevsiminde yapılan çalışmada, hücre kültürü pozitif olan 22 örneğin %72'sinde RSV, %14'ünde influenza B, %9'unda influenza A ve %5'inde adenovirüs saptanmıştır<sup>[13]</sup>. Uyar ve arkadaşları çalışmaya aldıkları örneklerin %28.2'sinde etyolojik ajan tespit etmişlerdir. Bunların %40'ı RSV, %28.6'sı parainfluenza virüsler, %11.4'ü influenza B, %8.6'sı koronavirüs, %5.7'si influenza A ve %5.7'si de adenovirüs idi<sup>[14]</sup>. Çalışmamızda olduğu gibi, yukarıda belirtmiş olduğumuz çalışmalarda da baskın influenza virüs tipi yıldan yıla ve bölgesel olarak değişiklik göstermektedir.

Grip benzeri semptom ve klinik bulguları olan hastalar iş gücü kaybına ve uygunsuz antibiyotik kullanımına neden olurlar<sup>[2]</sup>. Hastalarımızın semptomlarının yaklaşık bir hafta devam etmesi ve %37.9'unun hastaneye yatırılması bu hastalıkların önemli oranda iş gücü kaybına neden olduğu görüşünü doğrulamaktadır. Çalışmamızda %46.8'inde etyolojik ajanı tespit ettiğimiz 62 hastanın sadece üçüne pnömoni komplikasyonu nedeniyle antibiyoterapi verilmiştir. Grip benzeri semptom ve klinik bulgularla başvuran hastaların tümünün etyolojik ajan tespit edilemese bile antibiyotik verilmeksizin şifa bulması, bize bu tür hastalarda antibiyotik kullanımının gereksiz olduğunu bir kez daha göstermiştir.

Hızlı, güvenilir ve kolay bir test olan immünofloresan yöntem, viral etkenlerin tespitinde en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir<sup>[8-10,14]</sup>. Viral etyolojik ajan tespit edilemeyen hastalarımızın semptomlarının görülme oranları ve süresinin etyolojik ajan tespit edilenlere göre düşük olması, bu hastalarda vireminin kısa sürdüğünü düşündürmektedir. Vireminin kısa sürmesi de etkenin tespitini zorlaştırmaktadır. Yine, grip benzeri semptomlara neden olabilecek araştırmadığımız daha birçok virüsün olabileceğini de düşünmeliyiz.

Sonuç olarak; halsizlik, ateş, terleme, baş ve kas ağrısı, öksürük, göz yaşarması, ses ve tat değişikliği şikayetleriyle gelen hastalarda viral etyoloji düşünülmelidir. İmmünofloresan yöntemle hastalarda etyolojik ajanın tespit edilmesi veya iyi bir klinik gözlem, bakteriyel infeksiyonlara yönelik uygunsuz antibiyoterapiyi önleyebildiği gibi, biz hekimlere de daha rahat davranabilme yetisi kazandırmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Lelebicioğlu H. İnfluenza; Klinik, Tanı ve Tedavi. İnfeksiyon Hastalıkları Serisi 2001;4:174-6.
2. Badur S. İnfluenza Epidemiyolojisi. İnfeksiyon Hastalıkları Serisi 2001;4:158-65.
3. Uzun Ö. İnfluenza Pandemilerinin Tarihçesi. İnfeksiyon Hastalıkları Serisi 2001;4:153-7.
4. Rabagliati BR, Serri VM, Perret PC, et al. Clinical and epidemiological characteristics of respiratory virus infections among adults hospitalized during 2004 influenza season. Rev Chilena Infectol 2006;23:111-7.

5. Yılmaz G, Bozkaya E, Türkoğlu S ve ark. Çeşitli viral etkenlerin nazofarinks aspirasyon sıvısında immünofloresan yöntemi ile saptanması. Klimik Derg 1991;4:74-6.
6. Woo PC, Chiu SS, Seto WH, Peiris M. Cost-effectiveness of rapid diagnosis of viral respiratory tract infections in pediatric patients. J Clin Microbiol 1997;35:1579-81.
7. Dominguez EA, Taber LH, Couch RB. Comparison of rapid diagnostic techniques for respiratory syncytial and influenza A virus respiratory infections in young children. J Clin Microbiol 1993;31:2286-90.
8. Ahluwalia G, Embree J, McNicol P, Law B, Hammond GW. Comparison of nasopharyngeal aspirate and nasopharyngeal swab specimens for respiratory syncytial virus diagnosis by cell culture, indirect immunofluorescence assay, and enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Microbiol 1987;25:763-7.
9. Siqueira MM, Ferreira V, Nascimento JP. RS virus diagnosis: Comparison of isolation, immunofluorescence and enzyme immunoassay. Mem Inst Oswaldo Cruz 1986;81:225-32.
10. Bozkaya E. İnfluenza Viruslarının Laboratuvar Tanısı. 1. Ulusal Viroloji Kongresi Konferanslar ve Bildiriler Kitabı. 2003:18-20.
11. Editorial. Update: İnfluenza activity-United States and Worldwide, 2000-2001 season and composition of the 2001-2002 influenza vaccine. MMWR 2001;50:466-70.
12. Yaycıoğlu OÖ. İnfluenza virüslerinin tanısında kullanılan farklı yöntemlerin karşılaştırılması. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü yüksek lisans tezi, İstanbul, 2001.
13. Yılmaz N, Duyar E, Kara S, Karadas C. DSÖ, Ulusal İnfluenza Merkezi'nin 2002-2003 İnfluenza Sezon Aktiviteleri. 1. Ulusal Viroloji Kongresi Konferanslar ve Bildiriler Kitabı. Sözlü bildiriler 01, S:247.
14. Uyar Y, Günaydın M, Çetin M. Alt Solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda viral etiyolojinin indirek immünofloresan yöntemiyle araştırılması. Mikrobiyol Bül 2000;34:339-45.

#### Yazışma Adresi:

Dr. Gürdal YILMAZ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

TRABZON

e-mail: gurdalyilmaz53@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 25.08.2006

Kabul Tarihi: 14.04.2007