



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU ETKENİ
VİRÜSLERİN RETROSPEKTİF OLARAK ARAŞTIRILMASI

Dr. Mehmet TEKİNSOY

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2022



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU ETKENİ
VİRÜSLERİN RETROSPEKTİF OLARAK ARAŞTIRILMASI

Dr. Mehmet TEKİNSOY

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Harun AĞCA

Bursa-2022

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|----|
| TABLolar VE ŞEKİLLER | ii |
| ÖZET | iv |
| İNGİLİZCE ÖZET | vi |
| GİRİŞ | 1 |
| GENEL BİLGİLER..... | 4 |
| I. Solunum Sistemi ve Enfeksiyonları..... | 4 |
| II. Solunum Yolu Enfeksiyonu Viral Etkenleri..... | 5 |
| II.A. Adenovirüs: | 6 |
| II.B. Bokavirüs | 10 |
| II.C. Koronavirüsler..... | 12 |
| II.D. İnfluenza Virüsü | 14 |
| II.E. Parainfluenza Virüsler | 17 |
| II.F. Respiratuvar Sinsityal Virüs | 18 |
| II.G. Rinovirüsler..... | 21 |
| II.H. İnsan Metapnömovirüsü..... | 23 |
| GEREÇ VE YÖNTEM | 26 |
| I. İstatistiksel Analiz | 27 |
| BULGULAR..... | 28 |
| I. Demografik Özellikler..... | 28 |
| II. Viral Etkenlerin Genel Değerlendirilmesi | 32 |
| II.A. Viral Etkenler ile Cinsiyet ve Yaş İlişkileri..... | 34 |
| II.B. Viral Etkenler ve Klinik İlişkileri..... | 36 |
| II.C. Viral Etkenlerin Zamana Göre Değerlendirilmesi | 38 |
| TARTIŞMA VE SONUÇ | 43 |
| KAYNAKLAR | 49 |
| EK – 1: Araştırma İzinleri | 55 |
| TEŞEKKÜR..... | 56 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 57 |

TABLolar VE ŞEKİLLER

I. Tablolar

| | |
|---|----|
| Tablo 1: Hastaların yaş gruplarına göre cinsiyetleri..... | 29 |
| Tablo 2: Yıllara Göre Servislerden Alınan Numune Sayıları..... | 31 |
| Tablo 3: Değerlendirilen virüslerin pozitiflik sayıları ve oranları | 33 |
| Tablo 4: Cinsiyetlere göre pozitiflik sayıları | 34 |
| Tablo 5: Cinsiyete göre saptanan virüslerin dağılımları | 35 |
| Tablo 6: Yaş gruplarına göre pozitiflik sayıları | 35 |
| Tablo 7: Yaş gruplarına göre viral etkenler | 36 |
| Tablo 8: Servislere göre pozitiflik sayıları ve dağılımı | 37 |
| Tablo 9: Servislere göre viral etkenler | 38 |
| Tablo 10: Yıllara göre virüs pozitiflikleri | 38 |
| Tablo 11: Yıllara göre viral etkenlerin pozitiflik sayıları | 39 |
| Tablo 12: Pandemi ncesi ve pandemi sırasında pozitiflikler | 39 |
| Tablo 13: Pandemiden önce ve pandemi sırasında viral etkenlerin değişimi | 40 |
| Tablo 14: Mevsimlere göre pozitiflikler | 41 |
| Tablo 15: Mevsimlere göre viral etkenler | 42 |

II. Şekiller

| | |
|---|----|
| Şekil 1: Solunum Sistemi Anatomisi (9)..... | 4 |
| Şekil 2: İnsan Adenoviruslerinin Geometrik Yapısı (12)..... | 6 |
| Şekil 3: İnsan adenovirsnn elektron mikroskobu görüntüsü (16) | 9 |
| Şekil 4: İnsan bokavirsnn geometrik yapısı (19) | 11 |
| Şekil 5: Koronavirsnn geometrik yapısı (31) | 12 |
| Şekil 6: İNFLENZA Virüsünün Geometrik Yapısı (31) | 14 |
| Şekil 7: Hastaların cinsiyetlerinin dağılımı | 28 |
| Şekil 8: Hastaların yaşlarının dağılımı | 29 |

| | |
|--|----|
| Şekil 9: Kliniklere göre çalışılan numune sayısı..... | 30 |
| Şekil 10: Aylara göre alınan örnek sayısı | 32 |
| Şekil 11: Koronavirüs (CoV) ve parainfluenza virüsün (PIV) alt tipleri ve dağılımları..... | 33 |
| Şekil 12 : Aylara göre koronavirüs (CoV), influenza virüsü (InfA+B), respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ve rinovirüs/enterovirüs (RV/EV) değişimleri..... | 41 |

ÖZET

Solunum yolu enfeksiyonları çocukluk çağında sık görülmekte, bazı hastalarda pnömoni ve hastaneye yatışa neden olmaktadır. Bu çalışmada çocukluk dönemi üst solunum yolu enfeksiyonu etkeni virüslerin toplum sağlığı açısından önemini ve sıklığını belirlemek, mevsimsel, yıllık ve pandemi dönemine bağlı seyrini ortaya koymak amaçlandı.

Çalışmada Ekim 2018 ile Eylül 2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniklerinde üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları nedeniyle nazofaringeal sürüntü alınmış olan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmada multipleks Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile adenovirüs, bokavirüs, koronavirüsler (CoV 229E, HKU1, NL63, OC43), influenza (A, A H1, H1N1, B), parainfluenza (1,2 3,4) respiratuvar sinsityal virüs (RSV A/B), rino/enterovirus (RV/EV), metapnömovirüs varlığı araştırıldı.

Çalışmada 1269 hastadan 889 viral etken saptandı. Örneklerin 579'unda bir, 143'ünde birden fazla virüs tespit edildi. En sık rastlanan virüsler sırasıyla RV/EV, RSV A/B, koronavirüsler, influenza, ve parainfluenza virüslerdi. RSV nin en sık 1 yaş altında, influenza virüslerin ise 1 yaş üstünde görüldüğü belirlendi. Her yaş grubunda en sık saptanan viral etken RV/EV idi. Aylara göre istek sayısı ve pozitif örnek sayısının en çok Ocak ayında olduğu gözlemlendi. Pandemi döneminde istek sayısı ve pozitiflik oranı azaldı. Pandemi döneminde koronavirüs, influenza, parainfluenza ve RSV sıklığında belirgin bir azalma saptanırken, RV/EV sıklığının arttığı gözlemlendi.

Çocukluk çağında hastaneye yatışın önemli sebeplerinden olan solunum yolu viral enfeksiyonlarının sıklığı aylara ve mevsimlere göre değişmekte ve en sık kış döneminde görülmektedir. Pandemi döneminde RV/EV dışında diğer solunum yolu virüslerinin sıklığı azalmıştır. Viral solunum yolu enfeksiyonlarının tanı ve tedavisi için hızlı sonuçlanan tanı kitlerine gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Solunum yolu enfeksiyonları, virüsler, multipleks
PZR, pediatri

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Viruses That Caused Upper Respiratory Tract Infection in Childhood

Respiratory tract infections are common in the childhood, which cause pneumonia and hospitalization in some patients. In this study, we aimed to determine the importance of viruses that cause upper respiratory tract infections in childhood, and to reveal their seasonal, annual and pandemic-related course.

The data of patients who had respiratory tract infection findings in Bursa Uludağ University Health Center Pediatrics clinics between October 2018 and September 2021 were retrospectively analyzed. Adenovirus, bocavirus, coronaviruses (CoV 229E, HKU1, NL63, OC43), influenza (A, A H1, H1N1, B), parainfluenza (1,2 3,4) respiratory syncytial virus (RSV A/B), rhino/enterovirus (RV/EV), metapneumovirus were investigated by multiplex PCR.

In this study, 889 viral agents were detected from 1269 patients. One virus was detected in 579 samples. Most common viruses were RV/EV, RSV A/B, coronaviruses, influenza, and parainfluenza viruses, respectively. While RSV was common under 1 year, influenza viruses were common above 1 year of age. RV/EV was the most common virus in all ages. Test requests were highest in January. During the pandemic, number of requests and positivity rate decreased. While significant decrease was detected in coronavirus, influenza, parainfluenza and RSV during the pandemic period, we observed that the frequency of RV/EV increased.

The frequency of respiratory viral infections, varies according to months and seasons, and is most common in winter. During the pandemic, the frequency of respiratory tract viruses other than RV/EV decreased. Rapid diagnostic kits are needed for diagnosis and treatment of viral respiratory tract infections.

Keywords: Respiratory tract infections, viruses, multiplex PCR, pediatrics

GİRİŞ

Solunum yolu enfeksiyonları insanlık tarihini derinden etkileyen hastalıklardandır. Tarih öncesi ve tarihi çağlarda pek çok uygarlıkta hafif ya da ciddi solunum yolu enfeksiyonları her zaman görülmüş, zaman zaman ciddi pandemilere de neden olmuştur. Özellikle bağışıklık sistemi henüz tam olarak gelişmemiş çocukluk yaş grubunda ve bir şekilde bağışıklık sistemi bozukluğu ya da altta yatan solunum sistemi hastalığı olan gruplarda daha ağır seyretmektedir. Çocukluk çağında ayrıca anatomik ve fizyolojik olarak da ağır solunum yolu enfeksiyonuna yatkınlık olabilmektedir. Ülkelerin gelişmişlik düzeylerinin de bir göstergesi olan çocukluk çağı ölüm ve kalıcı sakatlık oranlarında, solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı olanlar büyük bir yer tutmaktadır. Buna ek olarak toplumdaki okul günü ve iş günü kaybının da en sık nedenlerindedir (1).

Mikrobiyolojinin tarihi incelendiğinde virüslerin keşfi ve hastalıklarla ilişkisi nispeten yeni olmuştur. Diğer mikroorganizmalara kıyasla varlığını saptamak ve hastalıklarla ilişkisini kurmak daha zor ve meşakkatlidir. Bir çok bakteri ve mantar geleneksel kültür ve tanımlama metotları ile kolayca saptanabilirken virüslerin saptanmasında ya hücre kültürü gibi emek-yoğun, tecrübe gerektiren ve karmaşık metotlar ya da virüslere ait antijen, antikor, nükleik asitlerin saptanmasına dayanan kompleks, ileri teknolojiye ihtiyaç duyan ve pahalı yöntemler kullanılmaktadır. Bu yüzden virüslerin klinik örneklerde saptanması ve özelliklerinin ortaya konması her sağlık kuruluşunda mümkün olmamaktadır (1).

Solunum yolu enfeksiyonlarında etken olarak karşımıza bakteriler, mantarlar, virüsler, parazitler çıkabilmektedir. Mantarlar genellikle bağışıklık bozukluğu olan, kanser, kemik iliği ya da organ nakli yapılan, HIV enfeksiyonu olan ya da primer immün yetmezliği olan hastalarda karşımıza çıkmaktadır. Parazitler nadiren solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Bakteriler ve virüsler ise hem duyarlı hem de sağlam konaklarda hastalığa neden olabilmektedir. Bakteriler için bol miktarda aşı gibi koruyucu ya da antibiyotikler

gibi tedavi edici seçenekler olsa da, virüsler için bu seçenekler çok daha dardır (2-4).

Virüslerin saptanmasında günümüzde birçok alternatif bulunmaktadır fakat her metot her virüsü saptamada kullanılamaz. Örneğin; sık antijenik değişikliğe uğrayan virüslerde antijen testlerinin kullanıldığı takdirde birçok farklı antijene sahip aynı cins virüs gözden kaçırılacak, tanı ve tedavide aksamalara yol açacaktır. Ayrıca her ne kadar elektron mikroskopi ve hücre kültürü gibi yöntemler viral tanıda çok önemli olsa da ciddi maliyet, uzun süre, pahalı ekipman gerekliliği ve tecrübeli personel gerektirmesi nedeniyle rutin klinik tanı laboratuvarlarında kullanımı sınırlıdır. Tanıda daha çok farklı metotların kullanıldığı antijen, antikor testleri ve nükleik asit amplifikasyon testleri kullanılmaktadır (1,5).

Solunum yolu enfeksiyonu etkeni virüslerin saptanmasının pek çok önemi bulunmaktadır. Erken dönemde viral ve bakteriyel enfeksiyon ayrımının yapılması uygulanacak tedaviler konusunda yol gösterici olmaktadır. Klinik olarak bu ayrım için belli kriterler olsa da hiçbir zaman bu ayrım tam olarak yapılamamaktadır. Tam kan tahlili ve biyokimyasal testler gibi laboratuvar tetkikleri ise klinik değerlendirmeye göre daha objektif olsa da yine kesin bir ayrımı sağlayamamaktadır. Bu yüzden daha objektif testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Basitçe viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayrımı, gereksiz antibiyotik kullanımının, hastanede yatış sürelerinin azaltılması ve bu sayede sağlık bakımı ilişkili sekonder enfeksiyonların da azaltılmasıyla hem sağlık açısından hem de ekonomik açıdan faydalar sağlamaktadır. Ayrıca cins ya da tür düzeyinde viral tanımlamaların yapılması etkene özel tedavilerin erken dönemde başlanabilmesine ayrıca yeni başlayan salgınlar konusunda fikir vererek önlemlerin daha erken alınmasını ve toplumdaki hastalığa duyarlı bireylerin korunmasını sağlayabilmektedir (6,7).

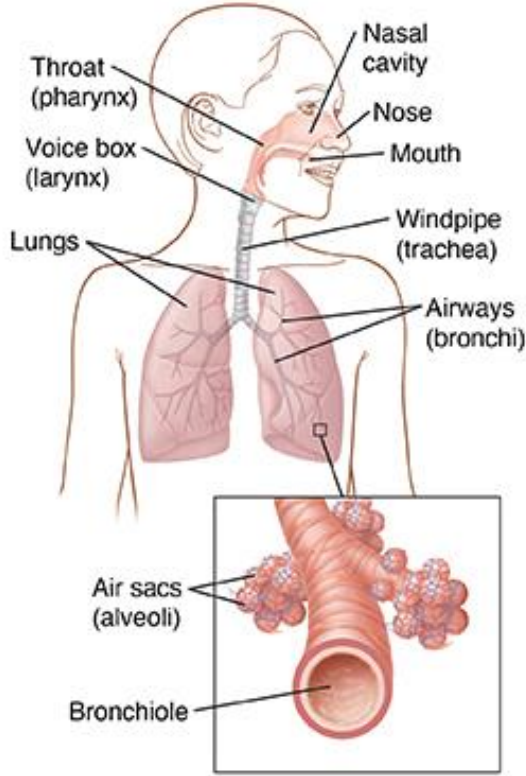
Bu çalışmamız ile çocukluk dönemi solunum yolu enfeksiyonu etkeni virüsleri, 3. basamak ve coğrafi olarak Güney Marmara Bölümünün en büyük sağlık kuruluşlarından biri olan Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi nezdinde inceleyerek, toplum sağlığı açısından önemine dikkat çekmek ve

ayrıca bu virüslerin mevsimsel, yıllık, hastane birimine bağı, özellikle de COVID-19 pandemisine bağı değişikliklerini ortaya koymak amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

I. Solunum Sistemi ve Enfeksiyonları

Solunum sistemi burun deliklerinden başlayıp, nazal kavite, sinüsler, yumuşak damak, farinks, larinks, trakea, bronşlar, bronşioler ile devam edip alveollerle sonlanır. Üst solunum yolu burun delikleri ile başlayıp vokal kordlarda sonlanır. Alt solunum yolu ise vokal kordlardan başlar ve alveoller ve akciğer dokusu ile sonlanır (8) (**Şekil 1**).



Şekil 1:Solunum Sistemi Anatomisi (9)

Solunum yolu enfeksiyonları, enfeksiyonun anatomik bölgesine göre üst, alt; enfeksiyonun seyrine göre akut, kronik; etkene göre viral, bakteriyel, fungal ve benzeri şekillerde sınıflandırılmaktadır. Üst solunum yolu enfeksiyonları; anatomik olarak bu tanıma uyan yerler ve buna ek olarak orta

kulağın dahil olduğu kısmı içerir. Bunlara örnek olarak rinit, sinüzit, farenjit, tonsillit, otitis media, epiglottit, larenjit gösterilebilir. Alt solunum yolları (ASY), trakea, bronş, bronşioler ve alveollerden oluşmaktadır. Alt solunum yolu enfeksiyonları tutulum yerine göre bronşiyolit, pnömoni gibi biçimlerde adlandırılmakla birlikte her iki klinik tabloyu içeren akut gelişen durumlar akut alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) şeklinde ifade edilmektedir. Özellikle çocukluk döneminde gözlenen enfeksiyonlar genellikle üst ve alt solunum yollarını birlikte etkileyerek klinik oluşturmaktadır (6,7).

Solunum yolu enfeksiyonları, dünyanın genelinde her yaş kesiminde görülmekte ve özellikle çocukluk çağında önemli mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Beş yaşın altındaki bir çocuğun yılda yaklaşık dört ila sekiz kez akut solunum yolu enfeksiyonu yaşaması olağan kabul edilmektedir. Yapılan araştırmalara göre (6,7) herhangi bir sağlık kuruluşuna başvuran bireylerin %20-60'ında, hastaneye kabul edilenlerin %10-50'sinde akut solunum yolu enfeksiyonu tanısı konmaktadır. İnfant dönemi çocuklarda akut solunum yolu enfeksiyonları acil servislere yapılan başvuruların en sık sebebidir. Solunum yolu enfeksiyon etkenlerinin geniş coğrafyalarda yaygın biçimde görülmesi hastalığa bağlı iş gücü kaybı, bakım ve tedavi masrafları nedeniyle belirgin ekonomik yük oluşturmaktadır (6,7).

II. Solunum Yolu Enfeksiyonu Viral Etkenleri

Yapılan çok sayıda çalışmaya göre solunum yolu enfeksiyonlarına özellikle çocukluk yaş grubunda sıklıkla virüsler yol açmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl beş yaşın altında 12,2 milyon çocuk ölmekte ve bunun üç milyonu akut alt solunum yolu enfeksiyonuna bağlı olarak gelişmektedir. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV) en sık karşılaşılan etkenlerdir (2-4).

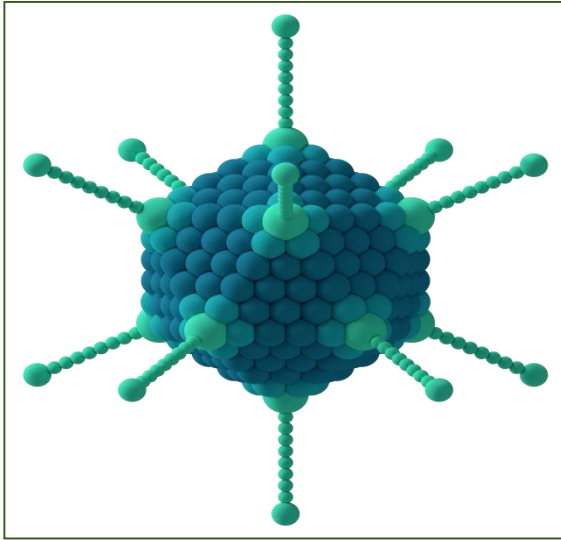
Solunum yolu enfeksiyonu etkeni virüslerinin bulaşması, aerosoller, solunum damlacıkları yoluyla veya enfekte solunum yolu sekresyonlarıyla kontamine olmuş materyaller yoluyla meydana gelebilir (2-4).

II.A. Adenovirüs:

1953 yılında Rowe ve arkadaşları tarafından çocuk adenoid doku kültüründe “adenoid dejenerasyon ajanı” olarak tanımlanmıştır (10).

Kemirgenlerde tümör oluşumu ile ilişkilendirilmiş iken, insanlarda bu etki kanıtlanamamıştır (1,5).

Adenovirüsler; *Adenoviridae* ailesinin *Mastadenovirus* cinsine aittir. A-G arası 7 türü vardır. Aslında doğru isimlendirme “İnsan Mastadenovirüsleri” olması gerekirken, tıbbi mikrobiyolojide çoğunlukla “İnsan Adenovirüsleri (AdV)” olarak kullanılmaktadır. Adenovirüsler büyük, zarfsız, ikozahedral simetriye sahip 70-90 nm boyutunda olan virüslerdir (**Şekil 2**). Her bir virüs partikülü tek, lineer, çift sarmallı 36 kb büyüklüğünde, yaklaşık 40 protein kodlayan DNA'ya sahiptir. Kapsid 7 yapısal protein tarafından oluşturulur (1,11–13).



Şekil 2: İnsan Adenovirüslerinin Geometrik Yapısı (12)

Prodüktif enfeksiyon oluşumunun ilk aşamasında viral topuzlar, Cocksackievirus-Adenovirus reseptörü (CXADR) gibi hücre yüzey reseptörleri ile etkileşime girer. Bazı tipler ise CD46 ya da sialik asit rezidülerine bağlanır. Devamında kapsid proteinleri integrinlerle etkileşerek endositoz ile viral içeriğin hücre içine bırakılmasına neden olur. Viral DNA hücre çekirdeğine göç eder. Burada viral replikasyon ve transkripsiyon başlar. Sitoplazmada üretilen

yapısal proteinler ve enzimler hücre çekirdeğine göç eder ve burada viral partiküller organize olur. Prodüktif enfeksiyon sonucunda her bir hücreden yaklaşık 10.000 ile 1.000.000 arasında viral partikül salınımı olur fakat bunların yaklaşık %1-5'i enfeksiyözdür (3,12).

Latent enfeksiyon akut enfeksiyonu takiben oluşur fakat mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. İlk çalışmalarda daha çok C tipi adenovirüslerin asemptomatik çocukların tonsil ve adenoidlerindeki mukozal T hücrelerde saptanmış olup, son çalışmalarda birçok farklı tip adenovirüs gastrointestinal sistem ilişkili lenfoid dokularda gösterilmiştir. Solunum sistemi enfeksiyonları ise daha çok AdV-B, AdV-C, ve AdV-E türleri ve bunlarla ilişkili 1, 2, 5, 6 tipleri ile ilişkili bulunmuştur (3).

Adenovirüsler çocuklarda tüm solunum sistemi enfeksiyonlarının %2-24'ünden, tüm ishalli hastalıkların %5-15'inden sorumlu tutulmaktadır. Enfeksiyonların çoğu hayatın ilk 5 yılında görülmektedir, bunların yarısı ise asemptomatik seyretmektedir. 10 yaşına gelen çocukların çoğunluğu bir veya daha fazla tipte adenovirüsle enfekte olmuştur. Enfeksiyonun yayılımı daha çok gündüz bakım evi, okul gibi kalabalık yerlerde olmaktadır. Daha çok kış ayları ve yaz aylarının başlangıcında salgınlara neden olmaktadır (1,2).

Adenovirüs enfeksiyonları doğuştan ya da kazanılmış immün yetmezlikli hastalarda da sıklıkla görülmektedir. Özellikle hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) olan çocuklarda görülme sıklığı %30'lara kadar çıkmaktadır. Genellikle bu hastalarda endojen latent AdV-C aktivasyonu görülmekle birlikte yeni enfeksiyonlar da görülebilir. Adenoviral yaygın hastalık da yine immün yetmezlikli hastalarda görülmektedir (3,5).

Hastalığın bulaşma yolu genel olarak solunum ve fekal-oral yoldur. Hava yoluyla bulaşma genellikle damlacık yolu ile olmaktadır. Ortalama inkübasyon periyodu solunum yolu enfeksiyonları için 5 ila 6 gün sürmektedir.

Hastalığın en sık etkilediği organ sistemleri solunum sistemi, göz ve gastrointestinal sistemdir. Daha az sıklıkla üriner sistem, kalp, santral sinir sistemi, karaciğer, pankreas ve üreme sistemidir (5).

AdV'lerin neden olduğu solunum sistemi enfeksiyonlarının çoğunluğu kendi kendini sınırlayan ve hafif karakterdedir. Sıklıkla görülen semptom ve

bulgular; ateş, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, boğaz ağrısı, servikal lenfadenopati, öksürüktür. Neden olduğu eksüdatif tonsilit, A grubu β hemolitik streptokok tonsilitinden görünüm olarak ayırt edilemez. Boğmaca benzeri bulgulara primer olarak neden olabilse de genelde bu enfeksiyonlarda koenfeksiyon etkeni olarak değerlendirilmektedir. Özellikle 2 yaşın altındaki hastalarda krup, bronşit, bronşiyolit, pnömoni ağır seyredebilir ve hatta ölüme neden olabilir. Akciğer dışı bulgularla birlikte görülen tip 4, 5, 14, 21 ve 66 ile oluşan enfeksiyonlar yüksek mortalite ile ilişkilidir (3,14).

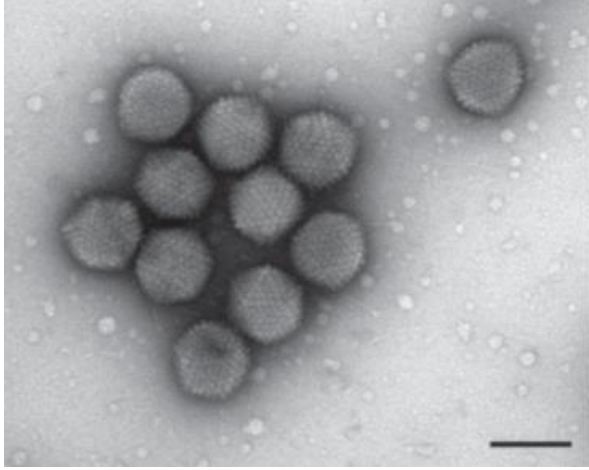
Adenoviral solunum yolu enfeksiyonlarının tespiti için en uygun örnekler üst solunum yolu için nazofaringeal sürüntü ya da aspirat, alt solunum yolu için nazofaringeal sürüntü ya da aspirat, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı veya akciğer doku örneğidir. Dissemine hastalıkta bunlara ek olarak kan ve idrar örnekleri de kullanılabilir (1,15).

Örneklerin en iyi taşınma koşulu 2-8 °C'dir. Uzun süreli saklamalarda ise en iyi yöntem -70°C'dir (1,15).

Adenovirüsler kimyasal ve fiziksel ajanlarla inaktivasyona dirençlidir. 36°C'de bir hafta, oda sıcaklığında birkaç hafta, 4°C birkaç ay aktivitesini sürdürebilir. 1:10'luk ev tipi çamaşır suyu (%5'lik sodyum hipoklorit) ile 30 dk'da, 56°C'de 30, 60°C'de 2 dk'da ve otoklavlanarak inaktive edilebilir. Alkol bazlı el dezenfektanları enfektiviteyi yok edebilir. Enfektivite kaybolursa da viral DNA çok uzun süreler tespit edilebilir (11,13) .

Mikrobiyolojik Tanı:

Adenovirüslerle enfekte hücreler, hematoksilen-eozin ya da Wright-Giemsa boyası ile boyandığında ışık mikroskopunda "basket hücreleri" (smudge cells) denilen soliter, santral, bazofilik nükleer inklüzyonları olan hücreler şeklinde görülür. Fakat bu inklüzyonlar CMV, HSV ya da polyomavirüslerde de görülebilir. Bu sebepten dolayı şüpheli sonuçların *in situ* hibridizasyon ya histokimya ile doğrulanması gerekir. Adenovirüslerin karakteristik morfolojisi ileri bir tekniğe gerek kalmadan elektron mikroskobu ile gösterilmesini sağlar (13) (**Şekil 3**).



Şekil 3: İnsan adenovirüsünün elektron mikroskobu görüntüsü (16)

Antijen tespiti: Solunum sistemi, göz, gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının tespitinde hızlı tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Fakat bu testlerin duyarlılığı moleküler testlere göre daha düşüktür (17,18).

Antijen testleri genellikle virüsteki korunaklı bir protein yapısına yönelik monoklonal antikolar kullanır. Enzim immunoassay (EIA), immün floresans (IF) ve immünokromatografi en sık kullanılan antijen tespit yöntemleridir (1,5).

Önceden in situ hibridizasyon gibi amplifikasyon uygulanmadan yapılan teknikler kullanılsa da günümüzde artık çoğunlukla yüksek duyarlılığa sahip Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) teknikleri kullanılmaktadır. Fakat bu tekniklerin de uygulamasında dikkatli olunmalıdır; çünkü asemptomatik ya da yeni geçirilmiş enfeksiyonlarda da pozitiflik saptanabilir. Sağlıklı kişilerin %2'sinden daha azında pozitiflik saptanabilmektedir. Astım gibi bazı kronik hastalıklarda da asemptomatik pozitiflik normale göre daha fazla görülebilmektedir (17,18).

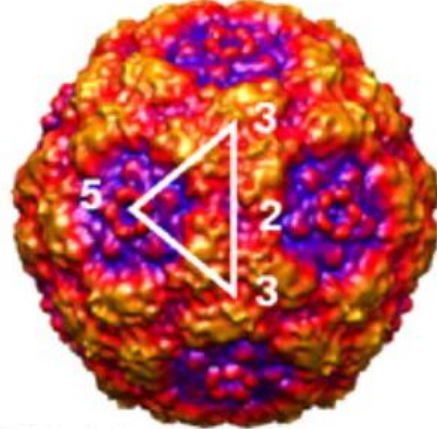
Nükleik asitin tespiti için hem gerçek zamanlı PZR hem de konvansiyonel PZR işlemi kullanılabilir. Dejenere ya da nondejenere primerler ve proplar genel olarak tipler arası benzerliğin yüksek olduğu hekson, fiber genleri ya da virüs ilişkili RNA I-II bölgelerine yönelik tasarlanır. Konvansiyonel PZR yöntemleri ile tek başına adenovirüsleri saptayan ticari kitler olduğu gibi son yıllarda artan sayıda, tek numuneden aynı anda birden fazla etkeni saptayabilen Multipleks PZR kitleri mevcuttur. Bu kitlerle genellikle kalitatif

sonuçlar elde edilir. Kantitatif sonuçlar daha çok immün yetmezlikli hastalarda dissemine hastalığın erken tespitinde kullanışlı olmaktadır. Rutin tarama özellikle pediatrik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan hastalarda yaygındır. 1×10^4 kopya/ml düzeyleri önleyici tedavi için eşik değer olarak kullanılsa da uluslararası bir eşik değer önerisi, test kitleri ya da hasta popülasyonları arasındaki farklardan dolayı yoktur (1,5,13,17).

II.B. Bokavirüs

Bokavirüs (HBoV) 2005 yılında bir virüs keşif programı içerisinde alt solunum yolu enfeksiyonu olan bir çocukta tespit edilmiştir. Bu bokavirüs, HBoV 1 (insan bokavirüsü tip 1) olarak isimlendirilmiştir. HBoV 2, HBoV 3, HBoV 4 dışkı örneklerinde bulunmuştur. Taksonomik olarak *Parvoviridae* ailesinin *Bocaparvovirus* cinsine aittir. Bu yüzden parvovirüs morfolojisine sahiptir. Yaklaşık 22 nm uzunlukta, zarfsız, ikozahedral simetrik, tek zincirli DNA'ya sahiptir (19) (**Şekil 4**). HBoV 1'in genomu 5543 nükleotid uzunluğundadır. Genom 3 büyük ORF (open reading frame) ile yapısal olmayan protein (NS1), kapsid proteinleri (VP1 ve VP2) ve ikinci yapısal olmayan proteini (NP1) kodlar. Farklı bokavirüs tipleri %10-30 civarında genetik farklılık gösterir (1,20).

Dünyanın her yerinde bokavirüsler görülebilir. HBoV 1 daha çok solunum yolu sekresyonlarında bulunur. Üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu belirtileri olan çocuklarda %2-20 oranında tespit edilebilir. Tüm yıl boyunca enfeksiyonları görülse de özellikle kış ve ilkbahar aylarında pik yapar. Serolojik çalışmalar genellikle insanların 6 yaştan önce bu virüs ile enfekte olduğunu göstermiştir (21–23).



HBoV

Şekil 4: İnsan bokavirüsünün geometrik yapısı (19)

HBoV 2, 3 ve 4 sağlıklı veya hasta, çocukların ve erişkinlerin dışkısında tespit edilmektedir. Seroprevalans olarak bakıldığında sıklık sıralaması HBoV1>HBoV2>HBoV3>HBoV4 şeklindedir (20,24). HBoV 1 daha çok solunum yolu ile bulaşmaktayken dışkı ve idrarda da DNA'sı saptandığı için fekal oral yoldan da bulaşabileceği düşünülmektedir. HBoV 2 ve 4 daha çok dışkıda tespit edildiği için, fekal oral yolla bulaştığı düşünülmektedir (1,20).

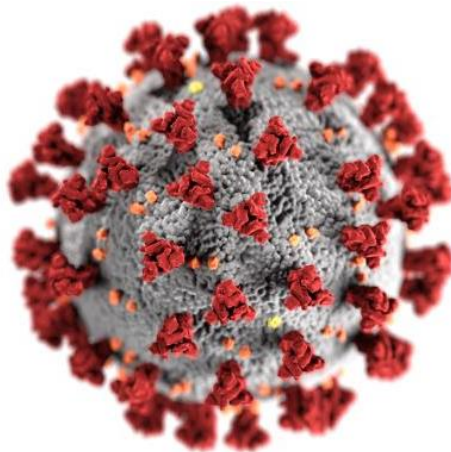
HBoV1 daha çok solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatan çocuklarda gösterilmiştir. Genellikle başka bir solunum yolu enfeksiyonu etkeni ile birlikte görülmektedir. Bu yüzden semptomların esas sebebi olup olmadığı tartışmalıdır. Bazı araştırma grupları bu belirsizlikten dolayı sekresyonlarda yüksek viral yükün gösterilmesi, hasta serumunda viral DNA'nın gösterilmesi gibi daha sıkı tanı kriterleri önermişlerdir. Hem üst hem de alt solunum yolu enfeksiyonlarının etkeni olabilmekte, özellikle hışıltı ile birlikte daha çok görülmektedir (23,25).

Mikrobiyolojik Tanı: Mikroskopi ve antijen tespitinin bokavirüs tanısı ve takibinde yeri yoktur. Mikrobiyolojik tanı temel olarak PZR ile nükleik asit tespitine dayanır. NS1 ve NP1 bölgeleri en korunaklı yerler olduğu için bu gen bölgeleri PZR ile esas hedeflenen bölgelerdir (1,5).

II.C. Koronavirüsler

Koronavirüsler “korona” ismini elektron mikroskopunda tespit edilen, güneşin etrafındaki taç benzeri yapıya benzediği için almıştır. Koronavirüsler *Nidovirales* takımının *Coronaviridae* ailesinin *Orthocoronavirinae* alt ailesine bağlı dört cins olan *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, *Deltacoronavirus* cinslerine ayrılmaktadır. Bilinen 7 insan koronavirüsü (hCoV) *Alpha* ve *Betacoronavirus* cinsine mensuptur. HCoV-229E ve HCoV-NL63 *Alphacoronavirus* cinsine dahilken HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, SARS-CoV-2 ve MERS-CoV *Betacoronavirus* cinsine aittir (26,27).

Koronavirüsler lineer, pozitif polariteli, yaklaşık 30 kilobaz büyüklüğünde genoma sahiptir. 5' ucundan itibaren yaklaşık üçte ikilik genom parçası replikaz genini kodlayan birbiri üstüne binen açık okuma bölgeleri (open reading frames) olan ORF1a ve ORF1b bölgelerini içerir. Geri kalan kısım 5 yapısal proteini ve spesifik koronavirüs türleri ile ilgili aksesuar proteinleri kodlar. Zarflı ve içerisinde helikal simetrik bir nükleokapsid içerir (**Şekil 5**). Zarfın içine gömülü halde yaklaşık 20 nm uzunluğunda Spike (S) proteini bulunmaktadır. S proteini hücreye bağlanmada rol oynar. Bu protein aracılığı ile HCoV-NL63, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerine, MERS-CoV dipeptidil peptidaz 4 reseptörlerine bağlanır (28–30).



Şekil 5: Koronavirüsün geometrik yapısı (31)

Koronavirüsler birçok evcil ve vahşi memelide görülebilmekle beraber daha çok kuşların ve yarasaların esas rezervuar olduğu düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar HCoV-229E ve HCoV-NL63'ün yarasalardan köken aldığını göstermektedir. HCoV-OC43 daha çok evcil sığır koronavirüsleri ile yakın olduğu bilinmektedir. HCoV-HKU1 daha çok kemirgen koronavirüsleri ile yakınlık göstermektedir. SARS-CoV misk kedisi, gelincik, porsuk ve yarası koronavirüsleri ile benzerlik göstermektedir. MERS-CoV da yarasalarda görülebilirse de develer önemli bir rezervuar olarak görülmektedir. SARS-CoV-2, SARS-CoV ile yüksek oranda genetik benzerlik göstermekte olup bu yüzden yarasalar olası doğal rezervuar olarak görülmektedir. Bir hipoteze göre SARS-CoV-2 benzeri genomlar pangolinlerde saptanmıştır (5,32).

Mikrobiyolojik Tanı: Koronavirüsler elektron mikroskopunda karakteristik özellikleri olan taç şekli ile tanınırlar. Bu yöntem özellikle hücre kültürlerinde replike olmuş bol miktarda viral partikülün incelenmesinde ve yeni tip koronavirüslerin keşfinde kullanılır. Direkt solunum yolu örneklerinin incelenmesinde yeri yoktur (5,32).

Antijen testlerinde immünokromatografi, ELİSA, kemilüminesans immünoassay gibi pek çok farklı yöntem kullanılabilir. Bunlardan özellikle hızlı antijen testleri kendilerine pek çok laboratuvarında yer bulmaktadır. Daha az tecrübe gerektirmesi ve hızlı olması tercih sebeplerindedir. Genellikle bu antijen testleri N proteininin saptanması prensibine dayanır. Her ne kadar bu hızlı testlerin pek çok avantajı olsa da, nükleik asit tespitine dayanan testlere göre düşük duyarlılığa sahip olması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından moleküler testlerin kullanılmadığı ya da bu testlerin çok uzun sonuç çıkma sürelerinin olduğu yerlerde kullanımını önermektedir (5,26).

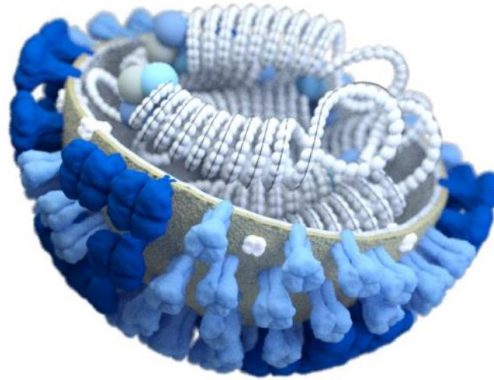
Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) koronavirüslerin tanısında klinik olarak en çok kullanılan yöntemdir. Hücre kültürü, antijen ve antikor testlerine göre tipik olarak daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Koronavirüsleri saptamada kullanılan NAAT oluşturulurken iki temel strateji uygulanır: Tüm

koronavirüslerde ortak korunmuş bölgelere yönelik testler (Pan-CoV), türe spesifik testler (5,26).

Günümüzde Revers Transkriptaz PZR'ye dayanan, içerisinde SARS-CoV-2 tespitini de mümkün kılan pek çok ticari test mevcuttur. Bu multipleks PZR kitleri pek çok etkenin aynı numuneden saptanmasını sağlayarak zamandan ve malzemeden tasarruf sağlayabilir (1,5,26,32).

II.D. İnfluenza Virüsü

İnfluenza virüsü, *Orthomyxoviridae* ailesinde yer alan 80-120nm çapında, zarflı bir RNA virüsüdür. Morfolojik olarak küresel ve pleomorfik bir şekle sahiptir. Negatif polariteli, segmentli, helikal simetriye sahip kapsitli ve yapısı kolaylıkla değişebilen bir virüstür (**Şekil 6**). İçerdiği nükleoprotein antijenlerine göre A, B ve C olmak üzere 3 tipi mevcuttur. Bu nükleoproteinler yolu ile hastalık oluşturmaktadır (1,33).



Şekil 6: İnfluenza Virüsünün Geometrik Yapısı (31)

Virüs zarfının yüzeyinde glikoprotein yapısında hemaglütinin (HA) ve nöraminidaz (NA) antijenleri bulunmaktadır. İnfluenza virüsünün majör antijenik glikoproteini "Hemaglütinin"dir. En fazla antijenik varyasyon bu proteinde görülmektedir. Temel olarak virüsün konak hücreye tutunmasını sağlar. Nöraminidaz enzimi de influenza virüsünün majör antijenik

yapılarından biridir. Zarfın yüzeyindeki nöraminidaz miktarı, hemaglütininden çok daha azdır. Nöraminidaz, solunum yollarında bulunan ve bir hemaglütinin inhibitörü olan müsinin parçalarıdır. Bu nedenle nöraminidaz, hemaglütininin hücreye tutunması aşamasına kadar yardımcı fonksiyon görür. Nöraminidazın bir başka işlevi de olgunlaşmış virüsün, enfekte ettiği esas hücreden çıkmasına yardımcı olarak, yeni hücreleri enfekte etmesini sağlamaktır (5,34). İnfluenza virüsünün alttipleri, taşıdıkları hemaglütinin ve nöraminidaza göre adlandırılırlar. Kuş gribi sebebi olan influenza virüslerinin bugüne kadar bilinen 18 HA ve 11 NA subtipi belirlenmiştir. İnfluenza A minör mutasyonlara bağlı olarak antijenik drift, çerçeve kayması şeklindeki mutasyonlarla pandemilerin de bir sebebi olan antijenik shift ile bağışıklık sisteminden kaçabilmektedir. Bilinen yüksek patojeniteli epidemiler H5 ve H7 subtipleri ile oluşmuştur. Şimdiye kadar insanlarda çoğunlukla 3 farklı hemaglütinin (H1, H2, H3) ve 2 farklı nöraminidaz (N1, N2) görülmüştür. DSÖ önerileri doğrultusunda bir influenza virüsü sırasıyla; virüsün tipi, izolasyon yeri, izolasyon yılı ve subtipi belirtilerek adlandırılır. Örneğin, İnfluenza A/Texas/77/H3N2. İnfluenza B ise antijenik drift ile epidemilere neden olabilmektedir.

Influenza A RNA'sı 10 major protein kodlar ve sekiz segmente sahiptir. İnfluenza C birçok yönden influenza A ve influenza B virusuna benzer, fakat yedi RNA segmenti vardır ve nöraminidaz aktivitesi yoktur. Çoğunlukla çocuklarda hafif enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. (35,36)

Influenza A ve B özellikle ılıman iklimlerde mevsimsel salgınlara neden olmaktadır. Tropikal iklimlerde ise yıl boyunca salgınlara sebep olabilir. Kuzey yarım kürenin ılıman iklimlerinde genellikle Aralık ve Mart ayları arasında salgınlar yapar. Epidemilerde genellikle sorumlu olan İnfluenza A'nın bir alt tipi ya da İnfluenza B iken, küresel pandemiler sadece İnfluenza A ile olmaktadır. Pandemiler yeni bir hemaglütinine sahip ve insandan insana geçebilen İnfluenza A ile meydana gelir. İnfluenza C genellikle asemptomatik ya da hafif solunum enfeksiyonu şeklinde gider. İnfluenza D sadece domuzları ve sığırları enfekte eder, insanlara bulaşmaz (2,3).

Influenza virüsleri diğer solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan virüsler gibi hapşırma, öksürük, konuşma gibi nedenlerle ve damlacık yoluyla

bulaşır. Hastalık bulaştıktan sonra 1 ile 5 gün arasında (ortalama 2 gün) aniden başlar. Üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarının (burun akıntısı, boğaz ağrısı ve burun tıkanıklığı) yanı sıra öksürük ve ateş ile ortaya çıkar. Bunlara ek olarak baş ağrısı, kas ağrısı ve halsizlik gibi sistemik enfeksiyon bulguları da eşlik edebilir. Ateş genellikle 3-5 gün sürer. Halsizlik ve kuru öksürük gibi semptomlar ise haftalar boyunca sürebilir. Komplikasyon olarak özellikle çocuklarda sinüzit, viral ve sekonder bakteriyel pnömoni, nörolojik olarak nöbet, akut ensefalit, postenfeksiyöz ensefalopati, Reye sendromu (hastalık esnasında aspirin kullanımına bağlı) görülebilir (2,3,35).

Mikrobiyolojik Tanı: Elektron mikroskopi ile tipik viral partiküller gösterilebilir fakat $>10^5$ - 10^6 partikülün materyalde bulunması gerekmektedir. Tecrübeli personel gerektirmesi ve yüksek maliyetlerden dolayı rutin tanıda kullanılmamaktadır. Antijen testleri birçok yöntemle materyaldeki influenza virüsünü göstermekte kullanılabilir. Direkt ve indirekt floresan antikor, enzim immünoassay, immünokromatografik testler ve florimmünotestler antijen göstermede kullanılabilir. Floresan antikor (FA) testleri temel olarak solunum epitelinin üzerindeki ya da içindeki antijenleri tespit edebilir. Epitel hücreleri sürüntü yöntemi ile alınır. Daha sonra içeriğindeki mukus giderilir ve lama tespit yapılır. Mukusla kontamine lamlarda nonspesifik ışımalar görüldüğünden dolayı bundan olabildiğince kaçınılmalıdır. Monoklonal antikorların kullanıldığı FA testlerinin poliklonal antikorların kullanıldığı testlere göre özgüllüğü çok daha yüksektir. İndirekt floresan antikor testleri, teorik olarak, direkt floresan antikor testlerine göre daha duyarlıdır. Floresan antikor testleri 2-4 saat civarında sonuçlanmaktadır. İmmünokromatografik testler ise 30 dakika içinde sonuç verebilir hatta hasta başı test olarak kullanılmaktadır. Nükleik asit testleri influenza virüslerinin tespitinde sıkça kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan metot Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonudur (RT-PZR). Klinik numunenin, guanidin tiyosiyanat bağlanmış silika boncuklarla ya da ticari başka yöntemlerle muamele edilmesi sonucunda PZR inhibitörleri uzaklaştırılır. Otomatik ya da manuel ekstraksiyon metotları ile virüs partikülünün içindeki genetik materyal dışarı çıkartılır. Isıya dirençli revers

transkriptaz enzimi ile önce tamamlayıcı DNA (cDNA) sentez edilir. Daha sonra bu cDNA çoğaltılır ve çeşitli metotlarda saptanabilir (1,5,37).

II.E. Parainfluenza Virüsler

İnsan Parainfluenza virüsleri (PIV), kabakulak virüsü ile benzer şekilde taksonomik olarak *Paramyxoviridae* ailesine dahildir. PIV-1 ve PIV-3 *Respirovirus* cinsine aitken, PIV-2 ve PIV-4 *Rubulavirus* cinsine dahildir. Zarflı, helikal simetriye sahip, negatif polariteli, tek sarmallı, 6-11 protein kodlayan yaklaşık 15 kilobazlık genoma sahip, 150-350 nm büyüklükte partiküllerdir. En büyük proteini olan L proteini RNA bağımlı DNA polimeraz aktivitesine sahiptir. Bunun dışında majör proteinler fosfoprotein (P) ve nükleokapsit proteini (N) ile birlikte L proteini ve viral RNA ile nükleokapsidi oluşturur. Yüzey glikoproteinleri olan hemaglütinin-nöraminidaz (HN) ve füzyon proteini (F) viral zarfta çıkıntı oluşturur ve bu elektron mikroskobu ile görülür. HN konak hücrenin siyalik asit rezidülerine bağlanmada, F proteini ise hücreye girişte rol oynar. Ultraviyole ışık, >50 °C sıcaklıklar, organik çözücüler, formalin, düşük pH (3,0-3,4) ve kuruluğa duyarlıdır. PIV'lar genellikle büyük damlacıklar ya da temas yoluyla bulaşır. PIV-1-2-3-4 hastanelerde rutin tanıda saptanan virüslerin yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. PIV-2 genellikle PIV-1 ve 3'ten daha az görülür. PIV-3 özellikle ılıman iklimlerde yıl boyunca görülebilse de daha çok ilkbahar ve yaz aylarında görülmektedir. PIV-1 daha çok sonbaharda görülür. PIV-4'ün önceleri az görüldüğü düşünülse de şimdilerde tanısal metotların yaygınlaşması ve multipleks PZR gibi yöntemlerin kullanımının artması nedeniyle beklenenden daha sık görülmektedir (34,38-41).

PIV'lar erişkinlerde ve çocuklarda, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Ağır enfeksiyonlar daha çok immün düşkün hastalarda görülmektedir. İnkübasyon periyodu 2-6 gündür. Gelişmiş ülkelerde ölümcül enfeksiyon nadirdir. Reenfeksiyon yaygındır, çünkü hastalık kalıcı bağışıklık bırakmaz. Viral krupların ve akut üst solunum yolu obstrüksiyonlarının 6 ay ile 6 yaş arasında en sık sebebi PIV'lardır. PIV-1 ABD'deki krup vakalarının %50'den fazlasının sebebidir. Bu vakaların çoğunluğunun yaşları 7 ile 36 ay arasındadır. PIV-2 daha çok immün düşkün

ya da kronik hastalığı olan çocuklardaki kruplardan sorumludur. PIV-2 ayrıca normalde sağlıklı olan çocuklardaki tipik alt solunum yolu enfeksiyonlarından da sorumludur. Bu gruptaki çocukların yaklaşık %60'ı 5 yaştan küçük olup pik insidansı 1 ve 2 yaşlar arasındadır. PIV-3, 6 aylıktan küçük bebeklerde daha sık görülür. PIV-3 enfeksiyonlarının yaklaşık %40'ı 1 yaşın altında görülür. Yenidoğanlarda ve erken bebeklik dönemlerindeki alt solunum yolu enfeksiyonlarının, RSV'den sonra en sık sebebi PIV-3'tür. PIV-4 diğerlerine benzer şekilde solunum yolu enfeksiyonlarına neden olsa da krup ile daha az ilişkilidir. 5 yaşın altında hastaneye yatış gerektiren viral solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %7'sinden PIV'lar sorumludur. İmmün düşük hastalarda ciddi bir mortalite ve morbidite nedenidir. Pediatrik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalardaki solunum yolu enfeksiyonlarının %50'den fazlasının ve pediatrik solid organ transplantasyonu yapılan hastalarında görülen solunum yolu enfeksiyonlarının %19'undan PIV'lar sorumludur (2,41–44).

Mikrobiyolojik Tanı: Klinik örneklerdeki PIV-1-2-3 antijenleri immün floresan yöntemlerle tespit edilebilir. Başlangıç olarak nazofaringeal yıkama, aspirat, sürüntü gibi örnekler lama tespit edilir. Geçerli bir test için incelemede en az 20 silindirik epitel görülmelidir. İndirekt (IFA) ya da direkt floresan antikör testleri (DFA) için uygun floresan bağlı antikörler kullanılır. IFA ve DFA testlerinin özgüllükleri çok yüksek iken duyarlılıkları %70 ile %83 arasında değişmektedir. Genellikle laboratuvarlar farklı respiratuvar patojenler için florofor ile işaretlenmiş monoklonal antikörleri bir arada kullanır. Örneğin; genellikle adenovirüs, influenza A-B virüsler, PIV-1-2-3 ve RSV antijenlerine yönelik monoklonal antikörler bir arada kullanılır. Yine diğer RNA virüsleri gibi RT-PZR bu virüslerde de yaygın olarak kullanılır. Temel prensipleri diğer RT-PZR ile benzerdir (34,38–40).

II.F. Respiratuvar Sinsityal Virüs

Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV), *Mononegavirales* sınıfının, *Pneumoviridae* ailesinin, *Orthopneumovirus* cinsinin bir üyesidir. RSV *Paramyxoviridae* ile temel olarak genlerinin sayısı ve sırası, ayrıca

hemaglütinin ve nöraminidaz bulunmaması ile ayrılırlar. Tek bir RSV serotipi vardır, antijenik olarak ise RSV A ve B olmak üzere 2 tipe ayrılır (5). Yapılan çalışmalara göre RSV A, RSV B'den daha virülan görülmüştür (43,45,46). RSV; tek sarmallı, negatif polariteli, nonsegmenter RNA'ya sahip, zarflı bir virüstür. Genomunda 10 gen bölgesi bulunur, bu genler de 11 adet monosistronik mRNA'yı kodlar. Lipid zarfı konak plazma membranından köken alır ve 3 yapısal protein içerir: F (füzyon), G (glikozillenmiş) ve SH (kısa hidrofobik) proteinler. F proteini hem başlangıçta virüsün konak hücreye girişini hem de daha sonrasında enfekte hücrenin, henüz enfekte olmamış hücreyle füzyonuna neden olur. G proteini konak hücreye bağlanmayı sağlar. SH proteini ise RSV enfeksiyonu sırasında Golgi cisimciğinin lipid tabakasında birikir. Diğer yapısal proteinleri: N (nükleoprotein), P (fosfoprotein), L (büyük protein ya da polimeraz), M (matriks protein), M2-1 ve M2-2 proteinler. N proteini nükleokapsidin major proteini iken, P ve L proteinleri transkripsiyondan ve replikasyondan sorumludur. M proteini konak hücreden tomurcuklanma esnasında replikasyonun inhibisyonundan sorumludur. M2-1 proteini transkripsiyonun regülasyonundan sorumlu iken M2-2 proteinin işlevi belirsizdir (1,5,12,45).

RSV damlacıklar ya da temas ile bulaşmaktadır. Kuzey yarım kürenin ılıman iklime sahip bölgelerinde Aralık ile Şubat ayları arasında görülme sıklığı tepe noktasına ulaşır. Küresel olarak RSV çocukluk döneminde görülen akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının yaygın bir sebebidir. Esas olarak 3 yaşına kadar çocukların neredeyse tamamı RSV ile enfekte olur fakat hastalığı geçirmek geçici bir bağışıklık sağladığından yaşamın ilerleyen yıllarında da hastalık görülmektedir. RSV hem çocuklarda hem de erişkinlerde, özellikle hastane personellerinde sağlık bakımı ilişkili ciddi solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Temas ve damlacık izolasyonu gibi enfeksiyon kontrol önlemleri RSV'nin hastane içi yayılımını engellemede önem arz etmektedir (3,43,46,47).

RSV bebeklik ve erken çocukluk döneminde akut ağır solunum yolu enfeksiyonlarının en sık sebebi olarak bilinmektedir. İnkübasyon periyodu 2 ile 8 gün arasında olup ortalama 4,4 gündür. Alt solunum yolu enfeksiyonlarıyla

daha çok, pnömoni, bronşiyolit ve trakeobronşit olarak karşılaşılmaktadır. Enfekte olan çocukların çoğunluğunu, hastalık öncesinde herhangi bir hastalığı olmayan çocuklar oluşturmaktadır. Bu çocuklardaki ortalama iyileşme süreleri 8-15 gündür. RSV enfeksiyonuna en açık grup 2 yaş altında ve kalabalık ortamlarda yaşayan çocuklardır. RSV enfeksiyonu sırasında hastaneye yatma riski en yüksek olan bebekler; prematüre doğmuş, kronik akciğer hastalığına sahip, ağır konjenital kalp hastalığı olan ya da ağır immün yetmezliği olan bebeklerdir (2,44,48).

Mikrobiyolojik tanı: Direkt elektron mikroskopik olarak virüs gösterilebilse de bu yöntem genellikle bilimsel araştırmalar için kullanılır. Ayrıca akciğer biyopsisinde karakteristik sınırsız oluşumların gösterilmesi tanıda yardımcı olabilir. Hızlı antijen testleri (HAT) 30 dakikadan kısa sürede sonuç verebilmekte ve tecrübeli personel ihtiyacı bulunmamaktadır. Her ne kadar bu testlerin avantajları olsa da duyarlılıkları göreceli olarak düşüktür ve test performansları o sırada hastalığın toplumda görülme sıklığına göre değişiklik göstermektedir. Ayrıca bu hızlı antijen testlerinin duyarlılıkları çocukluk çağındaki hastalarda yaklaşık %81 iken, erişkinlerde bu oran %29'da kalmıştır. Bu sebeple hızlı antijen testlerinin yaşlı ve erişkin immün düşkün hastalarda yararı düşüktür. RSV'nin tanısında DFA testinin, hücre kültürü ile karşılaştırıldığında duyarlılığı %84 özgüllüğü %100, nükleik asit amplifikasyon testleri ile karşılaştırıldığında duyarlılığı %86, özgüllüğü %100 gibi yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür. Bu avantajlara rağmen DFA'nın hızlı antijen testlerine göre daha uzun sonuçlanması süresi, yoğun emek gerektirmesi ve tecrübeli personel ihtiyacı gibi dezavantajları vardır. Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) konvansiyonel metotlara göre yüksek duyarlılık ve özgüllük ile öne çıkmaktadır. Duyarlılıkları %93,5-%100, özgüllükleri yaklaşık %100 civarına çıkabilmektedir. Bu testlerde hedeflenen bölge genellikle N geni olmaktadır. Bunun temel iki sebebi olarak N gen bölgesinin yüksek derece korunmuş olması ve replikasyon ve transkripsiyonun başladığı 3' ucuna yakın olması gösterilmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu temelli NAAT, Nested, Multipleks, Monopleks Revers Transkriptaz PZR şeklinde olabilmektedir. PZR dışındaki NAAT yöntemlerine örnek olarak,

dizileme yöntemleri, izotermal amplifikasyon yöntemleri, multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyon yöntemleri verilebilir (38,39,49,50).

II.G. Rinovirüsler

Picornaviridae ailesinin *Enterovirus* cinsine dahildir. A, B ve C olmak üzere üç ayrı türü bulunmaktadır. İsmi, primer replikasyon ve semptom bölgesi olan burundan gelmektedir. Rinovirüsler (RV), RV-A, RV-B ve RV-C olmak üzere üç türden oluşur. Nükleotit dizi benzerliklerine göre üç türde sınıflandırılan 160'ın üzerinde bilinen RV serotipi bulunmaktadır. Genetik çeşitliliğin sebebi, RNA polimerazlarının yüksek hata oranıdır. Moleküler metotların yaygın şekilde kullanılması sayesinde de alt solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada yeni bir Rinovirüs grubu olan "C" bulunmuştur. RV-C diğer gruplardan farklı olarak konak hücreye girişte Kadherin ilişkili Reseptör 3'ü (CDHR3) kullanır. RV genomu, tek sarmallı, pozitif polariteli yaklaşık 7200 nükleotid uzunluğundadır. 5' UTR (kodlamayan bölge) isimli bölge bir protein kodlamaz, fakat ribozoma bağlanmada rol oynar. ORF bölgesi tek bir polipeptiti kodlar, bu polipeptit ise proteolitik olarak 11 viral proteine parçalanır. Bunların dört tanesi yapısal proteindir ve kapsidi oluşturur (1A-B-C-D ya da VP1-2-3-4 olarak bilinir). Yedi tanesi ise yapısal olmayan proteinlerdir, bunlar replikasyonda ve poliprotein işlenmesinde görev alır (2A-B-C ve 3A-B-C-D). RV partikülü 20-27 nm büyüklüğünde olup küçük bir viriondur. Zarfsız olup, kapsidi ikozahedral simetriye sahiptir. VP1, VP2, VP3 virionun dış kısmında bulunur ve protein kılıfı oluştururlar. VP1 en büyük ve immün baskın proteindir. VP4 protein kılıfın iç kısmında bulunur. XRay kristalografik ve kriyoelektron mikroskopik araştırmalarda her 60 protomerik ünite bir büyük çöküntüler veya "kanyon" denilen yapılarla karşılaşmıştır. Bu yapıların hücreye bağlanma ve daha sonra oluşan konformasyonel değişikliklerde önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir. Bazı antiviral ajanların bu kanyon bölgelerindeki konformasyonel değişikliklere neden olduğu ve böylece konak hücreye bağlanma yeteneğinin inhibe olduğu saptanmıştır.

Mutasyonlar ve rekombinasyonlar, rinovirüslerin genetik çeşitliliğinin ve evriminin sebebi olan temel iki mekanizmadır. 3D RNA bağımlı RNA

polimeraz enzimi yeni viral RNA'ların sentezinden sorumludur fakat bu enzimin hata düzeltme fonksiyonu yoktur ve bu nedenle sık sık hatalar yaparak mutasyonlara neden olur (51–54).

Lipid zarfa sahip olmadığından dolayı, eter, kloroform, etanol, %5 fenol gibi organik çözücülere oldukça dirençlidir. Ayrıca kısmen, ısı karşısında varlığını sürdürebilir (49,51).

Hastalık en fazla kış ve yaz aylarında görülmektedir fakat ılıman iklimlerde hastalığın insanlar arasında yayılımı sonbahar ve geç ilkbahar döneminde tepe noktasına ulaşır. Enfeksiyonun sıklığının mevsimsel farklılıklarının temel sebebi olarak, iç mekan neminin göreceli olarak artmasına bağlı virüsün aktivitesini daha uzun süreler koruyabilmesi ve okulların sonbahar ayında açılarak çocukların kalabalık ortamlara sokulması gösterilmektedir. RV-A ve RV-C aynı zaman diliminde birbirlerine yakın görülür, RV-B ise diğer ikisinden çok daha az görülmektedir.

Vücuda giriş yolu daha çok burun ve konjuktivadan olmaktadır. Ayrıca kontamine eşyaların kullanılması ile bulaşabilir. Esas olarak replikasyonunu solunum yolu epitelinde yapsa da sinüsler ve orta kulakta da replike olabilir. İnkübasyon periyodu 1-4 gündür. Virüs saçılımı da en fazla akut rinit evresinde olmaktadır. Burun akıntısı, hapşırık, burun tıkanıklığı, hafif boğaz ağrısı, öksürük ve bazen hafif ateş gibi semptomlar ortalama 7 gün sürebilir, nadiren 12-14 günden fazla devam edebilir. RV akut üst solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık 2/3'ünden sorumludur. Viral enfeksiyon kaynaklı astım, kistik fibroz, KOAH alevlenmelerinin büyük kısmından sorumludur. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında artan oranlarda saptanmaya başlamıştır. Özellikle hışıltı ya da pnömoni ile hastaneye yatan okul çağı çocukları ayrıca kronik hastalığı olan ya da kanser, organ transplantasyonu, altta yatan akciğer hastalığı olan yaşlılarda saptanabilmektedir. Bebeklerde klinik olarak RSV'ye benzese de büyük bebeklerde daha sık görülmektedir. RV-C bazı çalışmalarda erken bebeklik dönemindekiler ve astım hastası çocuklardaki ateş, hışıltı ve alt solunum yolu hastalığı nedeniyle hastaneye yatan hastalarda baskın etken olarak gösterilmiştir (8,55–57).

Nazofaringeal sürüntü, boğaz sürüntüsü, burun yıkaması gibi çeşitli örnek alım teknikleri karşılaştırılmış, bunlar arasında en iyi saptama oranı burun yıkamasında bulunmuştur. Fakat uygulama zorluğu ve diğer patojenlerin elde edilmesinde zayıflığı nedeniyle klinik olarak çok tercih edilmemektedir (5).

Mikrobiyolojik tanı: Fazla sayıdaki serogruplar ve ortak antijen eksikliğinden dolayı klinik pratikte antijen saptama testleri kullanılmamaktadır.

Nükleik asit amplifikasyon testlerinden RT-PZR testleri RV-C'yi de saptayabildiğinden, hücre kültürüne göre duyarlılığı daha yüksektir. Bu testler tipik olarak yüksek oranda korunmuş 5' UTR gen bölgesini hedeflemektedir. Her ne kadar yüksek oranda korunmuş olsa da bu bölge enterovirüsler (EV) ile yüksek miktarda benzerlik gösterir ve bu testlerin çoğunluğu RV ile EV'yi ayırt edemez. Bu ayırım, dizi analizi yöntemleri ile birçok referans laboratuvarında yapılır fakat rutin laboratuvar tanısında kullanılmamaktadır. Her ne kadar bu ayırım yapılamasa da, tanıda birçok gerçek zamanlı ve multipleks RT-PZR testi kullanılarak RV/EV şeklinde saptama yapılmaktadır (49,52–54,58).

II.H. İnsan Metapnömovirüsü

İnsan metapnömovirüsü (MPV), *Mononegavirales* sınıfının, *Pneumoviridae* ailesinin *Metapneumovirus* cinsine aittir. İnsan metapnömovirüsü dışında bu cinste kuş metapnömovirüsü de vardır. MPV tek sarmallı, segmenter olmayan, negatif polariteli RNA'ya sahip zarflı bir virüstür. MPV genomu yaklaşık 13280 nükleotit uzunluğunda olup 8 gen bölgesi içerir. Bu genler 9 protein kodlar. MPV, RSV ve diğer *Pneumoviridae* ailesi üyelerinden NS1 ve NS2 proteinlerini kodlayan gen bölgelerinin olmaması, bunların yerine başka genlerin bulunması ile ayrılır. RSV'ye benzer şekilde yüksek oranda korunmuş N geni ve bunun dışında P, F ve G proteinlerini kodlayan bölgeleri bulunmaktadır. MPV türleri genetik ve antijenik olarak temelde 2 genotipe ayrılır: MPV genotip A ve B. Bunlar da 5 alt soya ayrılır: A1, A2a, A2b, B1 ve B2 (59,60).

Tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte, seroprevalans çalışmalarında insanların çoğunluğu yaşamın ilk 5 yılında özellikle de ilk 1 yıl

içinde enfekte olmaktadır. Yapılan çalışmalarda çocukluk çağında akut solunum yolu hastalığı ya da ateşi bulunan semptomatik hastalarda %7 oranında, asemptomatik kontrol grubunda %1 olarak bulunmuştur (61).

Hastalık ılıman iklimlerde daha çok kış ve ilkbahar aylarında görülmekte ve sık sık RSV salgınları ile aynı zamanda görülmektedir. Damlacık ve yakın temas ile geçtiği düşünülmektedir (61,62).

İnkübasyon süresi 4 ile 6 gün arasında ortalama 5 gün sürmektedir. Semptom ve bulgular ile diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından ayırmak mümkün değildir. Hastalığın ağırlığı basit bir nezle ile bronşiyolit, pnömoni, krupa kadar değişebilmektedir. En sık görülen semptomlar, öksürük, burun akıntısı ve burun tıkanıklığıdır. Yaşlılarda nefes darlığı ve hışıltıya sık rastlanmaktadır (1,3,5).

RSV ile koenfeksiyona sık rastlanmaktadır, orta kulak enfeksiyonu dışında bakteriyel koenfeksiyon ise nadir görülür. Çocuklardaki MPV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık yarısı yaşamın ilk 6 ayında görülür. İmmün düşkün hastalarda, özellikle pediatrik yaş grubunda ağır seyreder. Bir çalışmada bu gruptaki hastaların %29'unda alt solunum yolu enfeksiyonu geliştiği, %23'ünün oksijen desteği ya da yoğun bakım ihtiyacı geliştiği, %5'inde MPV'ye bağlı pnömoni nedeniyle ölüm görüldüğü bildirilmiştir (5,61,62).

MPV'de günümüzde etkin olarak kullanılan bir antiviral tedavi ya da aşı yoktur (5).

Mikrobiyolojik tanı: Elektron mikrobi ile her ne kadar viral partiküller görülebilse de duyarlılığın düşük olması, zaman alması ve tekrarlanabilirliğinin yetersiz olması nedeniyle rutin tanıda kullanılmamaktadır (5).

Diğer bazı solunum sistemi enfeksiyonu etkenleri ile MPV'yi saptayan çoklu antijen test kiti ticari olarak mevcuttur. Pozitif sonuçları 20 dakika gibi kısa sürelerde verebilse de duyarlılığı %50-77,8 arasında farklılıklar göstermektedir. Bu testlerin özgüllüğü ise yaklaşık %100 olarak saptanmıştır. MPV antijenlerine yönelik DFA testleri de mevcuttur. Her ne kadar antijen testleri duyarlılık olarak moleküler testlerden zayıf olsa da, yüksek özgüllük ve hızlı sonuç vermesinden dolayı rutin tanıda kullanılmaktadır (1,5).

Nükleik asit amplifikasyon testlerinde yüksek oranda korunmuş olan N ya da F bölgeleri hedeflenmektedir. MPV birçok multipleks RT-PZR testinde kendine yer bulmaktadır. Bu testler sayesinde MPV de dahil bir çok mikroorganizmayı tek bir hasta örneğinden çalışmak mümkün olmaktadır. Ayrıca koenfeksiyonların saptanmasını sağlamaktadır. Fakat koenfeksiyonların raporlanmasında dikkatli olunmalıdır. Yanlış pozitiflikler ya da aktif virüs olmaksızın viral genetik saçılımlar olabilmektedir (58,63).

Bu çalışma ile Güney Marmaranın en büyük sağlık kuruluşlarından olan Bursa Uludağ Üniversitesi'ne başvurmuş çocukluk yaş grubundaki hastaların sonuçları epidemiyolojik olarak incelenecek ve bilimsel katkı olarak özellikle solunum yolu enfeksiyonu etkeni virüslerin pandemi ile ilişkisini ortaya koymak amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 1 Ekim 2018 ile 30 Eylül 2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniklerinde boğaz ağrısı, burun akıntısı, tıkanıklık hapşırma gibi üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları nedeniyle nazofaringeal sürüntü alınmış, 18 yaş ve altında olan hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniklerinde takip edilmiş olması, 1 Ekim 2018 ile 1 Ekim 2021 tarihleri arasında başvurmuş olması, nazal sürüntü alınmış olması, hastanın 18 yaş ve altında olması olarak belirlenmiştir. Çalışmada; 18 yaş üstündeki hastaların verileri, nazofaringeal sürüntü dışında kullanılan yöntemler ile alınmış numunelere sahip hasta verileri, yetersiz veya hatalı numuneler dışlanmıştır.

Çalışmada yaş, cinsiyet, numunenin alındığı tarih, numune alınan klinik ve nazofaringeal sürüntü multipleks PZR paneli ile araştırılan Adenovirus, Bocavirus, Coronavirus 229E, Coronavirus HKU1, Coronavirus NL63, Coronavirus OC43, Influenza A, Influenza A H1, Influenza A H1N1 pdm09, Influenza B, Parainfluenza virus 1, Parainfluenza virus 2, Parainfluenza virus 3, Parainfluenza virus 4, Respiratory Syncytial Virus A+B, Rhinovirus/Enterovirus, Human Metapneumovirus A+B virüslerinin varlığı değerlendirilmiştir. Solunum yolu virüslerinin tespiti için Ekim 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında "Fast-track Diagnostics, Malta" (FTD) solunum patojenleri-33 multipleks PZR kiti ve Ocak 2020-Ekim 2021 tarihleri arasında QIAStat Dx Respiratory multipleks PZR kiti (Qiagen, Almanya) kullanılmıştır. Çalışma verileri hastane bilgi yönetim sisteminden (HBYS) (MİA-MED otomasyon bilgi sistemi) alınmıştır.

Pandemi öncesi ve pandemi sırası olmak üzere iki dönemin karşılaştırılması için pandemi öncesi dönem Ekim 2018-Şubat 2020 arası, pandemi sırası dönem için, Mart 2020- Eylül 2020 tarihleri alınmıştır. Bunun

sebebi olarak Türkiye’de ilk SARS-CoV-2 pozitif vakanın Mart 2020’de bildirilmiş olmasını göstermekteyiz.

Bu çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 2 Kasım 2021 tarih ve 2021-17/12 sayılı kurul kararı ile onaylanmıştır (Ek – 1).

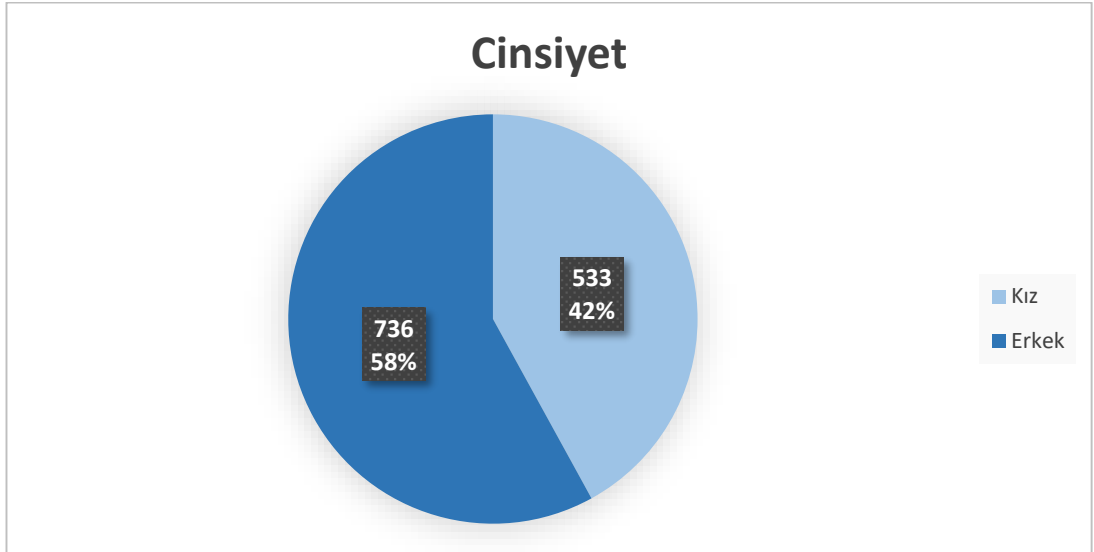
I. İstatistiksel Analiz

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama, standart sapma veya medyan (minimum-maksimum), nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Kategorik verilerin analizinde Pearson Ki-kare testi, Fisher’in Kesin Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak belirlenmiştir. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır.

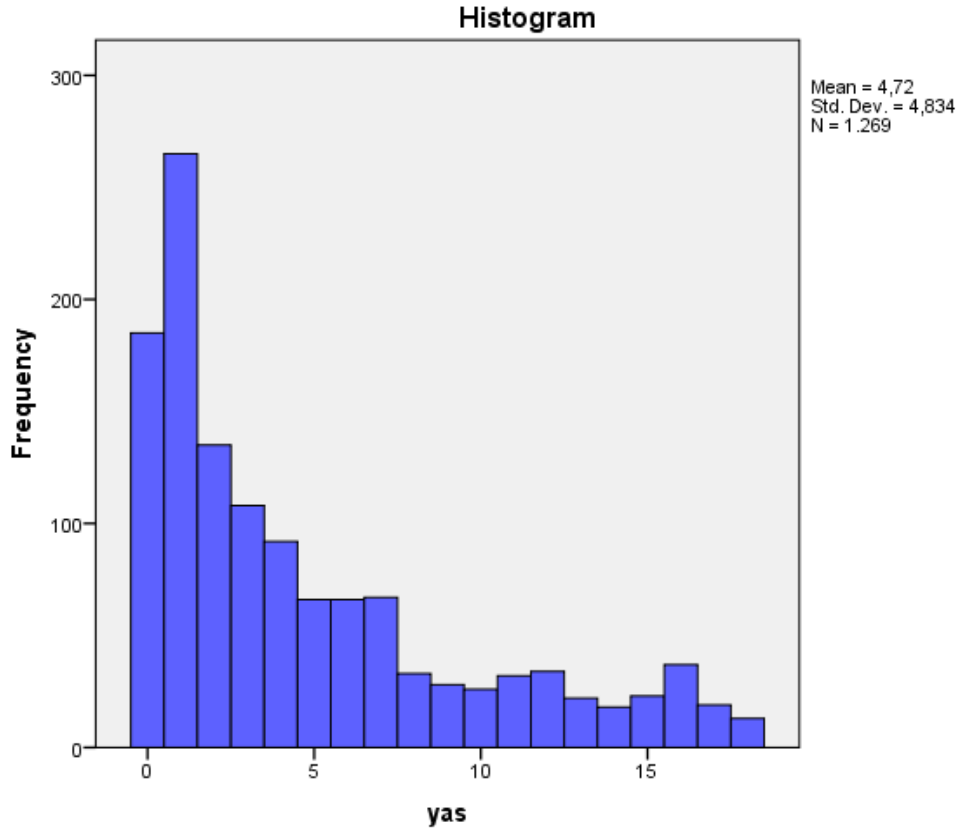
BULGULAR

I. Demografik Özellikler

Çalışmamızda Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde yatarak tedavi gören hastalardan alınan 1269 nazofaringeal sürüntü örneği incelendi. 0 ile 18 yaş arası hastaların 533'ü (%42,0) kadın, 736'sı (%58,0) erkekti (**Şekil 7**). Kadın hastaların yaşlarının ortalaması $4,97\pm 4,85$; erkek hastaların yaş ortalaması $4,54\pm 4,81$ olarak saptandı. Medyan değeri hem kız hem erkeklerde 3,00 idi. Yaş gruplarına göre ayrılarak incelendiğinde 0 – 1 yaş arası 450 (%35,5), 2 – 5 yaş arası 401 (%31,6) ve 6 yaş ve üzeri 418 (%32,9) hasta mevcuttu (**Tablo 1**). Hastaların yaş değerlerinin frekansları **Şekil 8**'de gösterilmiştir.



Şekil 7: Hastaların cinsiyetlerinin dağılımı

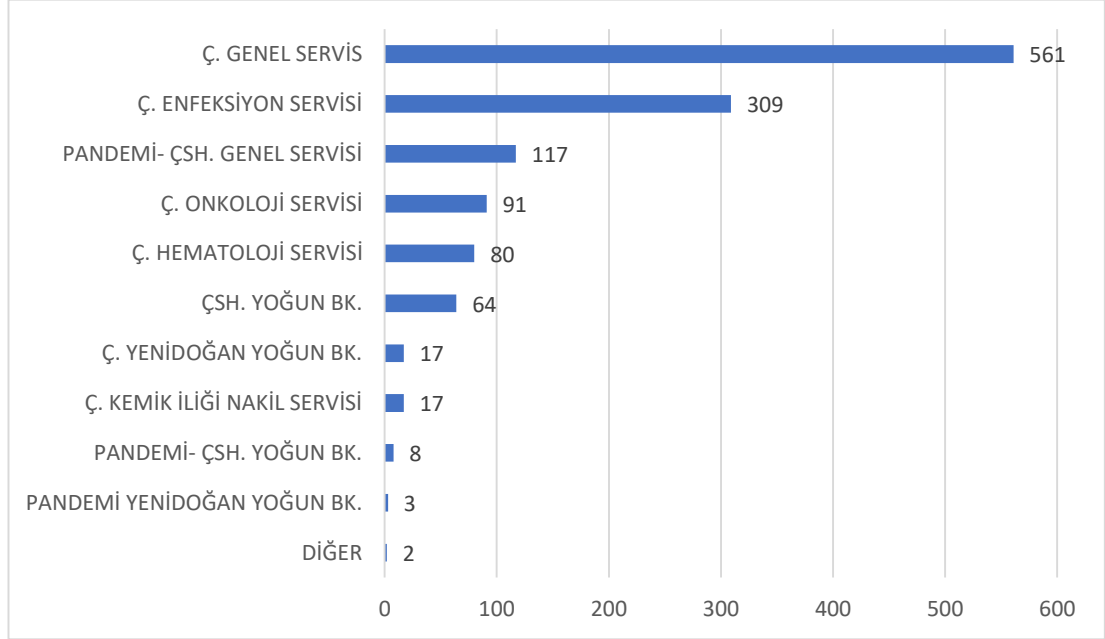


Şekil 8: Hastaların yaşlarının dağılımı

Tablo 1: Hastaların yaş gruplarına göre cinsiyetleri

| | Kız | | Erkek | | Toplam | |
|-------------------------|-----|--------|-------|--------|--------|--------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 0 - 1 Yaş arası | 168 | %31,5 | 282 | %38,3 | 450 | %35,5 |
| 2 - 5 Yaş arası | 179 | %33,6 | 222 | %30,2 | 401 | %31,6 |
| 6 - 18 Yaş arası | 186 | %34,9 | 232 | %31,5 | 418 | %32,9 |
| Toplam | 533 | %100,0 | 736 | %100,0 | 1269 | %100,0 |

Tedavi alınan servislere göre inceleme yapıldığında hastaların %44,2'sinin (n=561) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (ÇSH) Genel Servisinde, %24,3'ünün (n=309) ÇSH Enfeksiyon Servisinde yatarak tedavi almıştı. Hastaların tedavi aldıkları servise göre dağılımı **Şekil 9**'da gösterilmiştir.



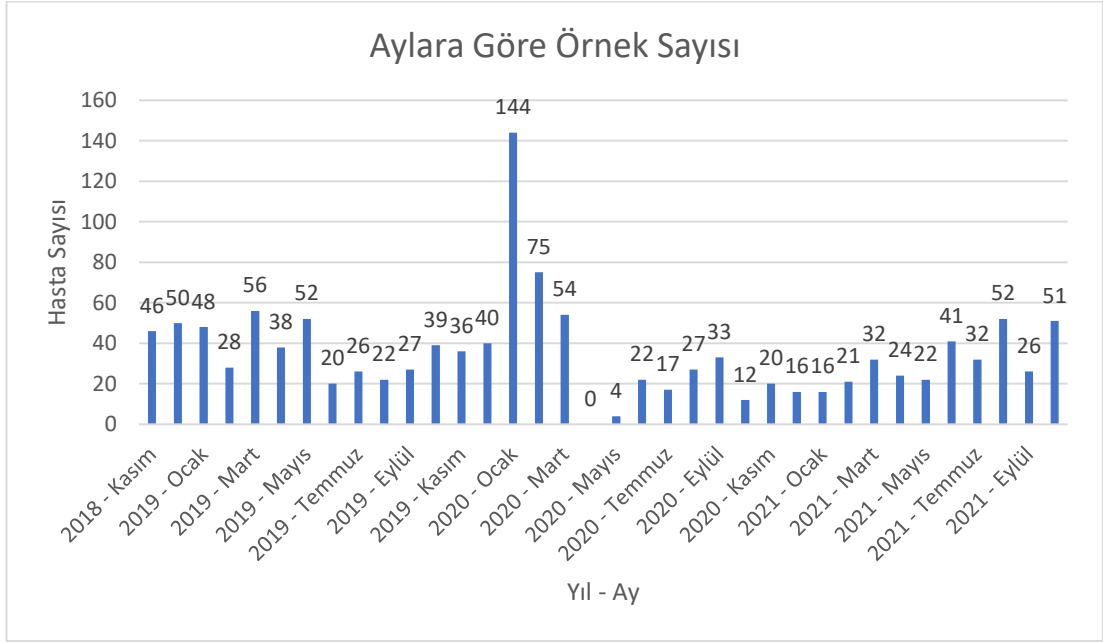
Şekil 9: Kliniklere göre çalışılan numune sayısı

Numune değerlendirilme tarihlerine göre inceleme yapıldığında 2018 yılında 96 (%7,6), 2019 yılında 432 (%34,0), 2020 yılında 424 (%33,4) ve 2021 yılında 317 (%25,0) numune çalışılmıştır. Çalışılan numunelerin alındığı servisler yıllara göre incelendiğinde en çok istem yapan servis 2018 yılında 42 (%43,8), 2019 yılında 190 (%44,0) ve 2020 yılında 246 (%58,0) numune ile ÇSH Genel Servisi olarak saptandı. Son olarak 2021 yılında ise ÇSH Pandemi Servisi 117 numune (%36,9) ile en çok istem yapan servis idi. Yıllara ve istem yapılan servislere göre numune sayıları **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Yıllara Göre Servislerden Alınan Numune Sayıları

| | 2018 | | 2019 | | 2020 | | 2021 | | Toplam | |
|-------------------------------------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|--------|-------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Ç. GENEL SERVİS | 42 | %43,8 | 190 | %44,0 | 246 | %58,0 | 83 | %26,2 | 561 | %44,2 |
| Ç. ENFEKSİYON SERVİSİ | 31 | %32,3 | 141 | %32,6 | 93 | %21,9 | 44 | %13,9 | 309 | %24,3 |
| PANDEMİ- ÇSH. GENEL SERVİSİ | 0 | %0 | 0 | %0 | 0 | %0 | 117 | %36,9 | 117 | %9,2 |
| Ç. ONKOLOJİ SERVİSİ | 9 | %9,4 | 32 | %7,4 | 20 | %4,7 | 30 | %9,5 | 91 | %7,2 |
| Ç. HEMATOLOJİ SERVİSİ | 7 | %7,3 | 39 | %9,0 | 24 | %5,7 | 10 | %3,2 | 80 | %6,3 |
| ÇSH. YOĞUN BK. | 3 | %3,1 | 16 | %3,7 | 29 | %6,8 | 16 | %5,0 | 64 | %5,0 |
| Ç. KEMİK İLİĞİ NAKİL SERVİSİ | 0 | %0 | 7 | %1,6 | 6 | %1,4 | 4 | %1,3 | 17 | %1,3 |
| Ç. YENİDOĞAN YOĞUN BK. | 4 | %4,2 | 5 | %1,2 | 3 | %0,7 | 5 | %1,6 | 17 | %1,3 |
| PANDEMİ- ÇSH. YOĞUN BK. | 0 | %0 | 0 | %0 | 2 | %0,5 | 6 | %1,9 | 8 | %0,6 |
| PANDEMİ YENİDOĞAN YOĞUN BK. | 0 | %0 | 0 | %0 | 1 | %0,2 | 2 | %0,6 | 3 | %0,2 |
| DİĞER | 0 | %0 | 2 | %0,2 | 0 | %0 | 0 | %0 | 2 | %0,2 |
| TOPLAM | 96 | %7,6 | 432 | %34,0 | 424 | %33,4 | 317 | %25,0 | 1269 | %100 |

Aylara göre değerlendirilen numune sayıları ve dağılımı **Şekil 10**'da verilmiştir. Pandemiden önce Kasım 2018 ile Şubat 2020 arasında 747 (%58,9), Mart 2020 ile Ekim 2021 arasında 522 (%41,1) numune değerlendirilmiştir.



Şekil 10: Aylara göre alınan örnek sayısı

II. Viral Etkenlerin Genel Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan alınan nazofaringeal sürüntülerin 579'unda (%45,6) bir, 122'sinde (%9,6) iki, 18'inde (%1,4) üç, 3'ünde (%0,2) dört virüs pozitif saptanmışken 547'sinde (%43,2) virüs saptanmadı.

Çalışılan virüslere göre değerlendirilme yapıldığında 1269 hastadan alınan NS örneğinde toplam 889 viral etken saptandı. Hastaların 324'ünde (%25,5) Rinovirüs/Enterovirüs, 117'sinde (%9,2) RSV A/B, 104'ünde (%8,2) Coronavirus (NL63, 229E, OC43, HKU1), 84'ünde (%6,6) Influenza A, 83'ünde (%6,5) Parainfluenza virüs (1, 2, 3, 4) ve 67'sinde (%5,3) Adenovirus, pozitif saptandı. Tüm viral etkenlerin pozitiflik sayısı ve dağılımı **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Değerlendirilen virüslerin pozitiflik sayıları ve oranları

| | AdV | hBoV | CoV | InfA | InfB | PIV | RSV | RV/EV | MPV |
|---|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|
| n | 67 | 37 | 104 | 84 | 41 | 83 | 117 | 324 | 32 |
| % | %5,3 | %2,9 | %8,2 | %6,6 | %3,2 | %6,5 | %9,2 | %25,5 | %2,5 |

AdV: adenovirüs

hBoV: bokavirüs

CoV: koronavirüs

InfA: influenza A

InfB: influenza B

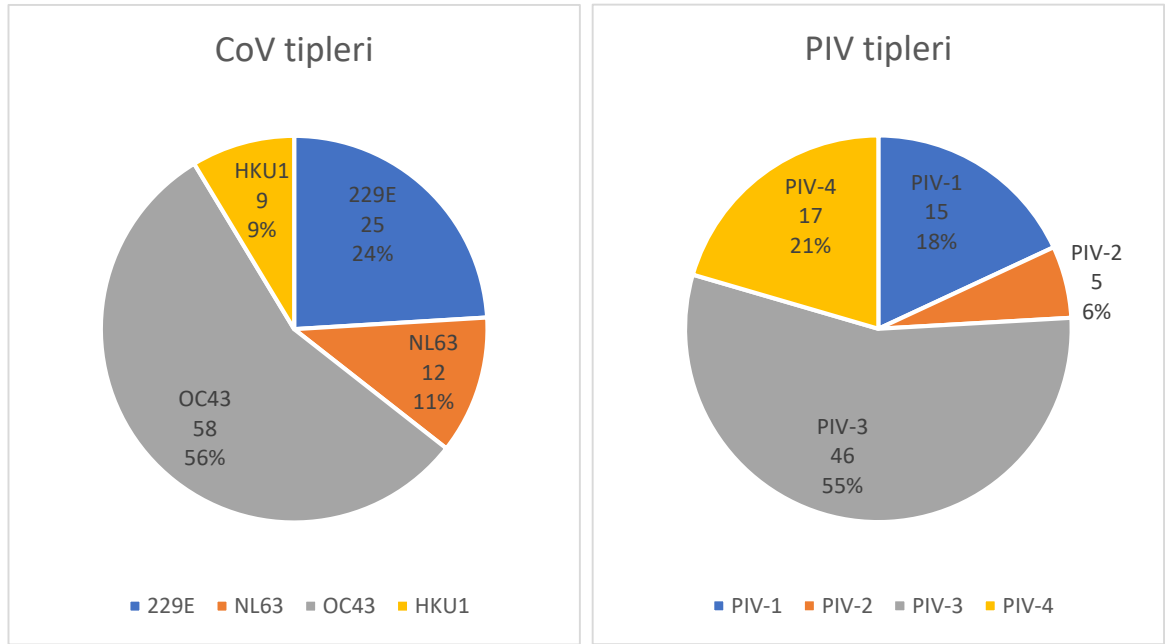
PIV: parainfluenza virüs

RSV: respiratory syncytial virüs

RV/EV:rinovirüs/enterovirüs

MPV: human metapnömovirüs

Koronavirüs saptanan örneklerin alt grupları incelendiğinde OC43 tipi 58 örnekte (%4,6); 229E tipi 25 örnekte (%2,0); HKU1 tipi 9 örnekte (%0,7); NL63 tipi 12 örnekte (%0,9) pozitif bulundu. Parainfluenza pozitif saptanan örneklerin alt grupları incelendiğinde PIV-1 15 örnekte (%1,2); PIV-2 5 örnekte (%0,4); PIV-3 46 örnekte (%3,6); PIV-4 17 örnekte (%1,3) pozitif bulundu (**Şekil 11**).



Şekil 11: Koronavirüs (CoV) ve parainfluenza virüsün (PIV) alt tipleri ve dağılımları

Koenfeksiyon oluşturma sıklıkları incelendiğinde toplam 143 hastada koenfeksiyon görüldü. Bu koenfeksiyon etkenlerinin sayısı incelendiğinde;

RV/EV 82, CoV 51, RSV 45, AdV 39, PIV 26, hBoV 24, InfA 22, MPV 13, InfB 8 hastada bir koenfeksiyon etkeni olarak saptandı.

II.A. Viral Etkenler ile Cinsiyet ve Yaş İlişkileri

Erkeklerin 335'inde (%45,5) bir, 61'inde (%8,3) iki, 12'sinde (%1,6) üç ve 2'sinde (%0,3) dört virüs pozitifliği saptanmış, 326'sında (%44,3) virüs saptanmamıştır. Kızlardan 244'ünde (%45,8) bir, 61'inde (%11,4) iki, 6'sında (%1,1) üç ve 1'inde (%0,2) dört virüs pozitifliği saptanmış, 221'inde (%41,5) virüs saptanmamıştır (**Tablo 4**). Virüs pozitiflik durumlarına göre “negatif”, “1 virüs pozitif” ve “2 veya daha fazla virüs pozitif” olarak gruplandırılarak incelendiğinde cinsiyete göre pozitif çıkan hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,303).

Tablo 4: Cinsiyetlere göre pozitiflik sayıları

| | Kız | | Erkek | | Toplam | | p* |
|-------------------------|-----|---------|-------|---------|--------|---------|-------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | |
| Negatif | 221 | (%41,5) | 326 | (%44,3) | 547 | (%43,1) | 0,303 |
| 1 Virüs Pozitif | 244 | (%45,8) | 335 | (%45,5) | 579 | (%45,6) | |
| 2+ Virüs Pozitif | 68 | (%12,8) | 75 | (%10,2) | 143 | (%11,3) | |

*Pearson ki-kare testi ile

Her iki cinsiyette de en yüksek pozitiflik oranı %25,5 ile RV/EV'te idi. İncelenen virüslerin pozitiflik oranları ile hastaların cinsiyetleri arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0,05). Virüslerin cinsiyete göre pozitiflik oranları ve anlamlılık değerleri **Tablo 5**'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Cinsiyete göre saptanan virüslerin dağılımları

| | | AdV | hBoV | CoV | InfA | InfB | PIV | RSV | RV/EV | MPV |
|---------------|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Kız | n | 35 | 17 | 46 | 34 | 14 | 40 | 49 | 136 | 17 |
| | % | %6,6 | %3,2 | %8,6 | %6,4 | %2,6 | %7,5 | %9,2 | %25,5 | %3,2 |
| Erkek | n | 32 | 20 | 58 | 50 | 27 | 43 | 68 | 188 | 15 |
| | % | %5,3 | %2,7 | %7,9 | %6,8 | %3,7 | %5,8 | %9,2 | %25,5 | %2,0 |
| Toplam | n | 67 | 37 | 104 | 84 | 41 | 83 | 117 | 324 | 32 |
| | % | %5,3 | %2,9 | %8,2 | %6,6 | %3,2 | %6,5 | %9,2 | %25,5 | %2,5 |
| | p | 0,081 ^a | 0,746 ^b | 0,631 ^a | 0,769 ^a | 0,382 ^b | 0,237 ^a | 0,978 ^a | 0,991 ^a | 0,267 ^b |

AdV: adenovirus

hBoV: human bocavirus

CoV: coronavirus

InfA: influenza A

InfB: influenza B

PIV: parainfluenza virus

RSV: respiratory syncytial virüs

RV/EV: rhinovirus/enterovirus

MPV: human metapneumovirus

a: Pearson ki-kare b: Devamlılık Düzeltmeli ki-kare

Hastalar yaş gruplarına göre incelendiğinde 0 - 1 yaş arası hastaların 206'sında (%45,8) bir, 52'sinde (%11,6) iki veya daha fazla virüs pozitif saptanmışken, 192'sinde (%42,7) virüs saptanmadı. Yaşları 2 ila 5 arasında olan hastaların 200'ünde (%49,9) bir, 60'ında (%15,0) iki veya daha fazla virüs pozitif saptanmışken, 141'inde (%35,2) virüs saptanmadı. Yaşları 6 - 18 arasında olan hastaların 173'ünde (%41,4) bir, 31'inde (%7,4) iki veya daha fazla virüs pozitif saptanmışken, 214'ünde (%51,2) virüs saptanmadı (**Tablo 6**). Yaşa göre pozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$).

Tablo 6: Yaş gruplarına göre pozitiflik sayıları

| | Negatif | | 1 Virüs Pozitif | | 2+ Virüs Pozitif | | p* |
|-------------------------|---------|----------------------|-----------------|------------------------|------------------|------------------------|--------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | |
| 0 - 1 Yaş arası | 192 | (%42,7) ^a | 206 | (%45,8) ^{a,b} | 52 | (%11,6) ^{a,b} | <0,001 |
| 2 - 5 Yaş arası | 141 | (%35,2) ^a | 200 | (%49,9) ^b | 60 | (%15,0) ^b | |
| 6 - 18 Yaş arası | 214 | (%51,2) ^b | 173 | (%41,4) ^a | 31 | (%7,4) ^a | |
| Toplam | 547 | (%43,1) | 579 | (%45,6) | 143 | (%11,3) | |

Yaş grubu %100 olarak kabul edilerek %ler hesaplanmıştır.
*Pearson ki-kare
a ve b üst simgeleri gruplar arası farklılığı göstermektedir.

Enfeksiyon etkenlerinin yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde her yaş grubunda en sık saptanan viral etken RV/EV idi. AdV, hBoV, InfB, PIV, RSV ve RV/EV'nin saptanma oranları yaş gruplarına göre anlamlı ölçüde farklılık göstermekte idi (**Tablo 7**).

Tablo 7: Yaş gruplarına göre viral etkenler

| | | AdV | hBoV | CoV | InfA | InfB | PIV | RSV | RV/EV | MPV |
|-------------------------|---|-------------|-------------|-------|------|------------------|--------------|------------------|------------------|-------|
| 0 - 1 Yaş arası | n | 21 | 6 | 45 | 20 | 5 | 36 | 64 | 115 | 13 |
| | % | %4,7 | %1,3 | %10,0 | %4,4 | %1,1 | %8,0 | %14,2 | %25,6 | %2,9 |
| 2 - 5 Yaş arası | n | 33 | 21 | 30 | 31 | 11 | 32 | 32 | 127 | 9 |
| | % | %8,2 | %5,2 | %7,5 | %7,7 | %2,7 | %8,0 | %8,0 | %31,7 | %2,2 |
| 6 - 18 Yaş arası | n | 13 | 10 | 29 | 33 | 25 | 15 | 21 | 82 | 10 |
| | % | %3,1 | %2,4 | %6,9 | %7,9 | %6,0 | %3,6 | %5,0 | %19,6 | %2,4 |
| Toplam | n | 67 | 37 | 104 | 84 | 41 | 83 | 117 | 324 | 32 |
| | % | %5,3 | %2,9 | %8,2 | %6,6 | %3,2 | %6,5 | %9,2 | %25,5 | %2,5 |
| | p | 0,04 | 0,02 | 0,212 | 0,69 | <0,001 | 0,012 | <0,001 | <0,001 | 0,818 |

AdV: adenovirüs

hBoV: bokavirüs

CoV: koronavirüs

InfA: influenza A

InfB: influenza B

PIV: parainfluenza virüs

RSV: respiratory syncytial virüs

RV/EV: rinovirüs/enterovirüs

MPV: metapnömovirüs

II.B. Viral Etkenler ve Klinik İlişkileri

İstem yapılan kliniklere göre değerlendirme yapıldığında ÇSH Genel Servisinde 317 (%56,5) hastada, ÇSH Enfeksiyon Servisinde 188 (%60,8) ve Pandemi ÇSH Servisinde 67 (%57,3) hastada en az bir virüs pozitif idi. ÇSH Genel Servisinde 60 (%10,7) hastada, ÇSH Enfeksiyon Servisinde 50 (%16,2) hastada, Pandemi ÇSH Servisinde 11 (%9,4) hastada iki veya daha fazla virüs pozitif idi. Servislere göre hastaların dağılımı **Tablo 8**'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Servislere göre pozitiflik sayıları ve dağılımı

| | Negatif | | 1 Virüs Pozitif | | 2 Virüs Pozitif | | 3 Virüs Pozitif | | 4 Virüs Pozitif | |
|-------------------------------------|---------|---------|-----------------|---------|-----------------|---------|-----------------|--------|-----------------|--------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Ç. GENEL SERVİS | 244 | (%43,5) | 257 | (%45,8) | 51 | (%9,1) | 8 | (%1,4) | 1 | (%0,2) |
| Ç. ENFEKSİYON SERVİSİ | 121 | (%39,2) | 138 | (%44,7) | 42 | (%13,6) | 6 | (%1,9) | 2 | (%0,6) |
| PANDEMİ- ÇSH. GENEL SERVİSİ | 50 | (%42,7) | 56 | (%47,9) | 8 | (%6,8) | 3 | (%2,6) | 0 | (%0) |
| Ç. ONKOLOJİ SERVİSİ | 40 | (%44,0) | 46 | (%50,5) | 5 | (%5,5) | 0 | (%0) | 0 | (%0) |
| Ç. HEMATOLOJİ SERVİSİ | 37 | (%46,3) | 34 | (%42,5) | 8 | (%10,0) | 1 | (%0) | 0 | (%0) |
| ÇSH. YOĞUN BK. | 31 | (%48,4) | 28 | (%43,8) | 5 | (%7,8) | 0 | (%0) | 0 | (%0) |
| Ç. KEMİK İLİĞİ NAKİL SERVİSİ | 9 | (%52,9) | 7 | (%41,2) | 1 | (%5,9) | 0 | (%0) | 0 | (%0) |
| Ç. YENİDOĞAN YOĞUN BK. | 9 | (%52,9) | 8 | (%47,1) | 0 | (%0) | 0 | (%0) | 0 | (%0) |
| PANDEMİ- ÇSH. YOĞUN BK. | 4 | (%50) | 3 | (%37,5) | 1 | (%12,5) | 0 | (%0) | 0 | (%0) |
| PANDEMİ YENİDOĞAN YOĞUN BK. | 2 | (%66,7) | 1 | (%33,3) | 0 | (%0) | 0 | (%0) | 0 | (%0) |
| DİĞER | 0 | (%0) | 1 | (%50) | 1 | (%50) | 0 | (%0) | 0 | (%0) |
| TOPLAM | 547 | (%43,1) | 579 | (%45,6) | 122 | (%9,6) | 18 | (%1,4) | 3 | (%0,2) |

En sık istem yapılan servislere göre viral etkenler değerlendirildiğinde ÇSH Genel Servisinde RV/EV pozitiflik oranı %23,0 (n=129), RSV pozitiflik oranı %9,1 (n=51), InfA pozitiflik oranı %8,6 (n=48), CoV pozitiflik oranı %8,2 (n=46) idi. Çocuk Enfeksiyon servisinde RV/EV pozitiflik oranı %23,9 (n=74), RSV pozitiflik oranı %13,3 (n=41), InfA pozitiflik oranı %7,8 (n=24), CoV pozitiflik oranı %10,0 (n=31) idi. ÇSH Pandemi servisinde ise RV/EV pozitiflik

oranı %39,3 (n=46), PIV pozitiflik oranı %12,8 (n=15), CoV pozitiflik oranı %6,0 (n=7) olarak saptandı (**Tablo 9**).

Tablo 9: Servislere göre viral etkenler

| | | AdV | hBoV | CoV | InfA | InfB | PIV | RSV | RV/EV | MPV |
|------------------------------------|---|------|------|-------|------|------|-------|-------|-------|------|
| Ç. GENEL SERVİS | n | 25 | 14 | 46 | 48 | 30 | 31 | 51 | 129 | 13 |
| | % | %4,5 | %2,5 | %8,2 | %8,6 | %5,3 | %5,5 | %9,1 | %23,0 | %2,3 |
| Ç. ENFEKSİYON SERVİSİ | n | 27 | 15 | 31 | 24 | 4 | 18 | 41 | 74 | 14 |
| | % | %8,7 | %4,9 | %10,0 | %7,8 | %1,3 | %5,8 | %13,3 | %23,9 | %4,5 |
| PANDEMİ- ÇSH. GENEL SERVİSİ | n | 5 | 3 | 7 | 0 | 0 | 15 | 5 | 46 | 0 |
| | % | %4,3 | %2,6 | %6,0 | %0 | %0 | %12,8 | %4,3 | %39,3 | %0 |

AdV: adenovirüs

hBoV: bokavirüs

CoV: koronavirüs

InfA: influenza A

InfB: influenza B

PIV: parainfluenza virüs

RSV: respiratory syncytial virüs

RV/EV:rinovirüs/enterovirüs

MPV: metapnömovirüs

II.C. Viral Etkenlerin Zamana Göre Değerlendirilmesi

Yıllara göre incelenen numunelerin pozitiflik sayısı ve dağılımları incelendiğinde yıllar arasında anlamlı farklılık saptandı (**Tablo 10**) ($p < 0,001$).

Tablo 10: Yıllara göre virüs pozitiflikleri

| | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | |
|------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | p |
| Negatif | 24 _b (%25,0) | 161 _b (%37,3) | 201 _a (%47,4) | 161 _a (%50,8) | <0,001 |
| 1 Virüs Pozitif | 48 _a (%50,0) | 197 _a (%45,6) | 198 _a (%46,7) | 136 _a (%42,9) | |
| 2+Virüs Pozitif | 24 _b (%25,0) | 74 _b (%17,1) | 25 _a (%5,9) | 20 _a (%6,3) | |
| Toplam | 96 (%100,0) | 432 (%100,0) | 424 (%100,0) | 317 (%100,0) | |

a ve b alt simgeleri gruplar arası farklılığı göstermektedir.

Viral etken bazında inceleme yapıldığında yıllara göre etkenlerin görülme sıklığı ve dağılımlarında anlamlı farklılıklar saptandı (**Tablo 11**) ($p<0,05$).

Tablo 11: Yıllara göre viral etkenlerin pozitiflik sayıları

| | | AdV | hBoV | CoV | InfA | InfB | PIV | RSV | RV/EV | MPV |
|-------------|---|------------------|------|------------------|------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|--------------|
| 2018 | n | 11 | 5 | 17 | 1 | 0 | 10 | 24 | 32 | 2 |
| | % | %11,5 | %5,2 | %17,7 | %1,0 | %0 | %10,4 | %25,0 | %33,3 | %2,1 |
| 2019 | n | 38 | 17 | 52 | 28 | 9 | 32 | 48 | 114 | 19 |
| | % | %8,8 | %3,9 | %12,0 | %6,5 | %2,1 | %7,4 | %11,1 | %26,4 | %4,4 |
| 2020 | n | 6 | 6 | 17 | 55 | 32 | 14 | 35 | 75 | 11 |
| | % | %1,4 | %1,4 | %4,0 | %13,0 | %7,5 | %3,3 | %8,3 | %17,7 | %2,6 |
| 2021 | n | 12 | 9 | 18 | 0 | 0 | 27 | 10 | 103 | 0 |
| | % | %3,8 | %2,8 | %5,7 | %0 | %0 | %8,5 | %3,2 | %32,5 | %0 |
| | p | <0,001 | 0,08 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,007 | <0,001 | <0,001 | 0,002 |

AdV: adenovirüs

hBoV: bokavirüs

CoV: koronavirüs

InfA: influenza A

InfB: influenza B

PIV: parainfluenza virüs

RSV: respiratory syncytial virüs

RV/EV: rinovirüs/enterovirüs

MPV: metapnömovirüs

Pandeminin etkisini değerlendirmek amacıyla 2018 yılı Kasım ayı ile 2020 yılı Şubat ayı arası 'pandemi öncesi' ve 2020 Mart ayı ile 2021 Ekim ayı arası 'pandemi sırası' olacak şekilde gruplandırıldı. Pandemiden önce ve sonra alınan numunelerin pozitiflik oranları arasında anlamlı farklılık saptandı (**Tablo 12**) ($p<0,001$).

Tablo 12: Pandemi öncesi ve pandemi sırasında pozitiflikler

| | Kasım 2018 - Şubat 2020 | | Mart 2020 - Ekim 2021 | | |
|------------------------|--------------------------------|----------|------------------------------|----------|------------------|
| | n | (%) | n | (%) | p |
| Negatif | 254 | (%34,0) | 293 | (%56,1) | <0,001 |
| 1 Virüs Pozitif | 377 | (%50,0) | 202 | (%38,7) | |
| 2+Virüs Pozitif | 116 | (%15,5) | 27 | (%5,2) | |
| Toplam | 747 | (%100,0) | 522 | (%100,0) | |

Viral etken bazında değerlendirildiğinde pandemi öncesi ve sırasında viral etkenlerin görülme sayısı ve oranları arasında anlamlı farklılıklar mevcuttu ($p<0,05$). Pandemi öncesinde AdV, CoV, InfA, InfB, PIV, RSV ve MPV görülme sıklığı pandemi sırasına göre anlamlı ölçüde yüksek saptandı ($p<005$). RV/EV incelendiğinde ise pandemiden önce 171 (%22,9) hasta pozitif saptanırken pandemi sırasında 153 (%29,3) hasta pozitif bulundu. RV/EV görülme sıklığındaki değişiklik anlamlı idi (**Tablo 13**) ($p=0,01$).

Tablo 13: Pandemiden önce ve pandemi sırasında viral etkenlerin değişimi

| | | AdV | hBoV | CoV | InfA | InfB | PIV | RSV | RV/EV | MPV |
|--------------------------------|---|--------------|-------------|------------------|------------------|--------------|--------------|------------------|--------------|------------------|
| Kasım 2018 - Şubat 2020 | n | 53 | 27 | 78 | 82 | 35 | 53 | 101 | 171 | 29 |
| | % | %7,1 | %3,6 | %10,4 | %11,0 | %4,7 | %7,1 | %13,5 | %22,9 | %3,9 |
| Mart 2020 - Ekim 2021 | n | 14 | 10 | 26 | 2 | 6 | 30 | 16 | 153 | 3 |
| | % | %2,7 | %1,9 | %5,0 | %0,4 | %1,1 | %5,7 | %3,1 | %29,3 | %0,6 |
| | p | 0,001 | 0,11 | <0,001 | <0,001 | 0,001 | 0,339 | <0,001 | 0,01 | <0,001 |

AdV: adenovirüs

hBoV: bokavirüs

CoV: koronavirüs

InfA: influenza A

InfB: influenza B

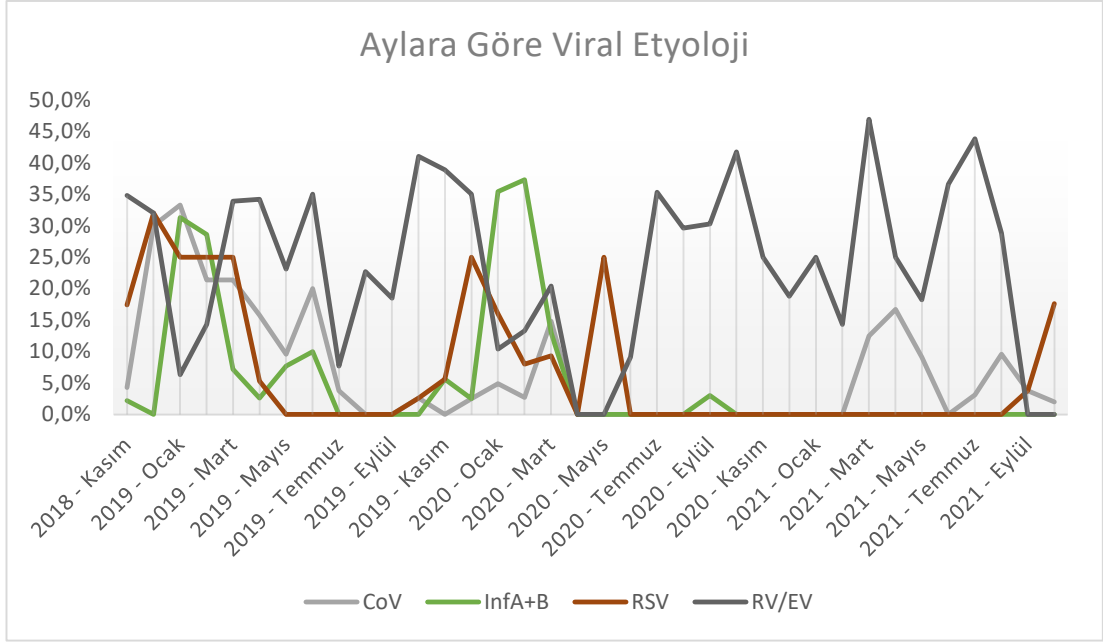
PIV: parainfluenza virüs

RSV: respiratory syncytial virüs

RV/EV:rinovirüs/enterovirüs

MPV: metapnömovirüs

En sık görülen CoV, InfA+B, RSV ve RV/EV etkenlerinin aylara göre saptanma oranları **Şekil 12**'de verilmiştir.



Şekil 12 : Aylara göre koronavirüs (CoV), influenza virüsü (InfA+B), respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ve rinovirüs/enterovirüs (RV/EV) değişimleri

Numunelerin alınma tarihlerine göre eylül, ekim, kasım ayları “sonbahar”; aralık, ocak, şubat ayları “kış”; mart, nisan, mayıs ayları “ilkbahar” ve haziran, temmuz, ağustos ayları “yaz” olarak gruplandırıldığında mevsimlere göre virüs pozitiflikleri anlamlı ölçüde farklı bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 14).

Tablo 14: Mevsimlere göre pozitiflikler

| | Sonbahar | | Kış | | İlkbahar | | Yaz | | p |
|------------------------|----------|----------|-----|----------|----------|----------|-----|----------|------------------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | |
| Negatif | 144 | (%49,7) | 146 | (%33,3) | 111 | (%39,4) | 146 | (%56,4) | <0,001 |
| 1 Virüs Pozitif | 119 | (%41,0) | 233 | (%53,2) | 133 | (%47,2) | 94 | (%36,3) | |
| 2+Virüs Pozitif | 27 | (%9,3) | 59 | (%13,5) | 38 | (%13,5) | 19 | (%7,3) | |
| Toplam | 290 | (%100,0) | 438 | (%100,0) | 282 | (%100,0) | 259 | (%100,0) | |

Mevsimlere göre viral etkenlerin pozitif saptanma sayıları ve oranları **Tablo 15**'te gösterilmiştir.

Tablo 15: Mevsimlere göre viral etkenler

| | | AdV | hBoV | CoV | InfA | InfB | PIV | RSV | RV/EV | MPV |
|-----------------|---|-------|-------|------------------|------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|--------------|
| Sonbahar | n | 13 | 12 | 5 | 4 | 0 | 23 | 21 | 98 | 3 |
| | % | %4,5 | %4,1 | %1,7 | %1,4 | %0,0 | %7,9 | %7,2 | %33,8 | %1,0 |
| Kış | n | 21 | 9 | 47 | 77 | 26 | 16 | 74 | 72 | 17 |
| | % | %4,8 | %2,1 | %10,7 | %17,6 | %5,9 | %3,7 | %16,9 | %16,4 | %3,9 |
| İlkbahar | n | 22 | 10 | 41 | 3 | 13 | 18 | 22 | 80 | 9 |
| | % | %7,8 | %3,5 | %14,5 | %1,1 | %4,6 | %6,4 | %7,8 | %28,4 | %3,2 |
| Yaz | n | 11 | 6 | 11 | 0 | 2 | 26 | 0 | 74 | 3 |
| | % | %4,2 | %2,3 | %4,2 | %0,0 | %0,8 | %10,0 | %0,0 | %28,6 | %1,2 |
| | p | 0,194 | 0,334 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,007 | <0,001 | <0,001 | 0,039 |

AdV: adenovirüs

hBoV: bokavirüs

CoV: koronavirüs

InfA: influenza A

InfB: influenza B

PIV: parainfluenza virüs

RSV: respiratory syncytial virüs

RV/EV:rinovirüs/enterovirüs

MPV: metapnömovirüs

TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut solunum yolu enfeksiyonları çocukluk çağında morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir. 2017 yılında yapılan bir çalışmada 5 yaş altında 5,4 milyon çocuğun ölümüne neden olduğu belirtilmektedir (64). UNICEF'in 2018 raporuna göre yılda yaklaşık 800000, günde 2200 çocuk pnömoni nedeniyle ölmektedir (65).

Virüsler akut solunum yolu enfeksiyonlarının çocuklardaki ana sebebidir (66). Bu sebepten dolayı viral solunum yolu enfeksiyonlarının doğru ve hızlı tespiti önem taşımaktadır.

Çalışmamızda servislere göre inceleme yapıldığında toplamda en fazla numunenin %44,2 (n=561) ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Servis'ten (ÇSGS) geldiği görülmektedir. 2018, 2019 ve 2020'de en çok numunenin geldiği servis yine ÇSGS iken 2021'de Pandemi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi olmuştur. Bunun sebebi pandemi öncesi dönemde ÇSGS'nin en fazla yatak sahibi servis olması, 2020'den itibaren ise özellikle pandemi servislerinin açılması ve salgının özellikle ilk dönemleri olan Nisan-Mayıs 2020 döneminde SARS-CoV-2'nin örnek alımı esnasında bulaş riski ve laboratuvarında çalışma güvenliğinden endişe edilmesi sebebi ile az örnek gelmesi olabilir.

Gelen numune sayıları incelendiğinde en az numunenin 96 (%7,6) ile 2018 yılında ardından 2021 yılında 317 örnek (%25,0) geldiği görülmektedir. Bunun sebebi çalışmanın yürütülme tarihinin 1 Ekim 2018-1 Ekim 2021 arasında olmasıdır. Aylara göre numune sayısı incelendiğinde en fazla numune 2020 Ocak ayında gelmiştir. Bunun sebepleri olarak 2019 sonunda başlayan SARS-CoV-2 pandemisi ile birlikte panik test istemlerinin artması, 2020 yılı Ocak ayında laboratuvarımızda kullanılan testin değişimi ve daha kısa sürede sonuç verilmesi, henüz ülke çapında yaygın ve rutin SARS-CoV-2 testlerinin başlamamış olması nedeniyle diğer solunum yolu viral etkenlerinin dışlanmasına dayanan COVID-19 kişisel tanı algoritmaları gösterilebilir (67).

Çocukluk çağında solunum yolu enfeksiyonu olarak karşımıza çıkan etkenlere bakıldığında, Wang ve ark.'nın (68) 2016'da yayınlanan bir çalışmada, Çin'de 14 yaş altında akut solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye kabul edilen çocuklardan alınan nazofaringeal sürüntü örnekleri, 7 virüse yönelik (RSV, Inf A ve B, PIV-1,2,3, AdV) olarak DFA yöntemi ile incelenmiş, en sık rastlanan etken RSV olmuştur. Lei ve ark.'nın (69) 2014-2017 yılları arasına yönelik yürüttükleri retrospektif bir çalışmada, 13 yaşından küçük, hastaneye kabul edilen, akut solunum yolu enfeksiyonu semptomları olan çocuklardan alınan nazofaringeal sürüntüler multipleks bir PZR kiti ile incelenmiş ve en sık virüs RV/EV, ikinci en sık virüs RSV bulunmuştur. Ağca ve ark. (70) tarafından yayınlanan çocuk hastaların da dahil olduğu bir çalışmada en sık viral etkenler influenza, bokavirüs, RV/EV ve RSV bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara uyumlu şekilde gelen numunelerin 324'ünde (%25,5) RV/EV, 117'sinde (%9,2) RSV A/B etken olarak bulunmuştur.

Çalışmamıza koronavirüslerden OC43, 229E, HKU1, NL63 dahil edilmişti. Jarrett ve ark. (71) tarafından ABD'de yürütülen ve 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada en sık görülen koronavirüs türü OC43, ikinci en sık görülen 229E olmuştur. Bizim çalışmamızda da bununla uyumlu olarak en sık OC43, ikinci sıklıkla 229E bulunmuştur.

RSV özellikle bebeklik döneminde diğer yaş gruplarına göre daha sık görülmektedir. Wang ve ark. (68) 2016 yılında yayınlanan çalışmalarında RSV'nin ağırlıklı olarak infant döneminde görüldüğünü ortaya koymuşlardır. Obando-Pacheco ve ark.'nın (72) 2018'de yayınlanan çalışmada yaşamın ilk yılında çocukların %70'inin RSV ile enfekte olduğu ifade edilmektedir. Lei ve ark.'nın (69) 2021 yılında yayınlanan çalışmalarında infant döneminde en sık görülen virüs RV/EV iken hemen ikinci sırada RSV gelmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en sık olarak 0-1 yaş grubunda görülmüştür.

Koenfeksiyon oranlarına bakıldığında, Kaida ve ark. (73) 2014 yılında yayınlanan çalışmalarında en sık koenfeksiyon etkeni olarak RV/EV'yi bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da bununla uyumlu şekilde en sık

koenfeksiyon etkeni RV/EV bulunmuş olup bunun en temel sebebi olarak zaten en sık olarak bildirdiğimiz virüs olması gösterilebilir.

İnfluenza türlerinin mevsimsel ilişkisi incelendiğinde kış aylarında görülme oranlarının daha fazla olduğu bilinmektedir. Tamerius ve ark. (74) tarafından yayınlanan bir derleme çalışmasında, influenza'nın kış aylarında daha sık görülmesinin önceki çalışmalarda olası nedenleri olarak; soğuk ve kuru havanın solunum yollarındaki mukosilyer aktiviteyi bozması, kış aylarında azalan güneş ışığı maruziyetine bağlı D vitamini sentezinin azalması ve immün sistemin zayıflaması, dış ortamın soğukluğuna bağlı iç ortamda daha uzun süreler bir arada yaşamının artması gösterilmiştir. Morikawa ve ark. (75) 2015 yılında yayınlanan çalışmalarında influenza virüslerinin daha çok kış aylarında görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu bir şekilde influenza virüsleri daha çok kış aylarında saptanmıştır.

RSV, influenzaya benzer şekilde kış aylarında daha sık görülmektedir. Yu ve ark. (75) bir çalışmasında RSV pozitif çıkan çocukların %57'sinin Aralık'tan Şubat'a kadarki 3 aylık kış döneminde görüldüğünün ve toplamda enfekte olan tüm çocukların %53'ünün yaşamın ilk 28 günü ile 5 ayı arasındaki erken bebeklik döneminde görüldüğünü bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda buna paralel olarak RSV en sık kış aylarında ve 0-1 yaş grubunda görülmüştür.

Koronavirüsler diğer solunum yolu virüsleri influenza ve RSV gibi kış aylarında tepe noktasına ulaşmaktadır (76). Varghese ve ark. (77) 2018'de yayınladıkları çalışmalarında koronavirüslerin OC43, 229E, HKU1, NL63 türleri epidemiyolojik olarak incelenmiş, bu virüslerin görülme sıklığını geç sonbaharda artmaya başlayıp Ocak-Şubat aylarında tepe noktasına ulaştığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalar ile uyumlu olarak koronavirüsler daha çok kış aylarında saptanmıştır.

Rinovirüsler tüm yıl boyu görülebilmekle birlikte sonbahar aylarında pik yapmaktadır. Landes ve ark. (78) 2010-2012 arası zamanı inceledikleri çalışmalarında, en yüksek RV/EV saptanma oranlarını yılın 40 ile 50. haftaları arasında bulmuşlardır. Bu da yaklaşık olarak Ekim, Kasım ve Aralık aylarını kapsamaktadır. Zeng ve ark. (79) 2014'te yayınladıkları çalışmada, Çin'in

Changsha bölgesinde akut solunum yolu enfeksiyonu şikayetleri ile hastaneye başvuran çocuklardaki viral etkenler incelenmiş, RV/EV'nin 2007 yılında en çok Eylül-Aralık, 2008 yılında da Nisan ayında saptandığı ve yıl içerisinde iki farklı döneme pik yaptığı bildirilmiştir. Bu çalışmamız da yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde RV/EV'nin tüm yıl görülebildiğini fakat özellikle sonbahar aylarında anlamlı olarak daha sık saptandığını ortaya koymaktadır.

Pandemi öncesi ve sırası pozitif sonuç oranları karşılaştırıldığında, Ağca ve ark.'nın (80) çalışmasında, pandemi öncesi en az bir etkenin saptandığı test oranlarının pandemi sırasına göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da bunu destekler şekilde olup pandemiden önce %66 olan etken saptanma oranı pandemi sırasında %43,9'a gerilemiştir. Pandemi öncesi ve pandemi sırasında özellikle solunum yolu enfeksiyonlarının görülme sıklığı, tepe noktasına ulaştığı zamanlarda ciddi değişiklikler görülmüştür. Bunun sebebi olarak artan maske kullanımı, hijyen davranışında iyileşme, ayrıca devletlerin uyguladığı izolasyon ve kapanma önlemleri gösterilebilir. Birçok çalışmada (76,81–87), pandemiden önce AdV, CoV, InfA, InfB, PIV, RSV ve MPV görülme sıklığı pandemi sırasına göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. Olsen ve ark. (81) 2021 yılında yaptıkları çalışmada özellikle influenza, MPV ve RSV görülme sıklıklarında ciddi düşüşler saptamış, RV/EV ise pandemi sırasında yine görülmeye devam ettiğini, hatta pandemi öncesi dönemle aynı seviyelere çıktığını bildirmişlerdir. Takashita ve ark. (82) 2021 yılında yaptıkları çalışmada yine benzer şekilde influenza, MPV, RSV, parainfluenza virüslerin pandemi öncesine göre pandemi sırasında anlamlı derece düşük tespit edildiğini bildirmişlerdir. Ayrıca pandemi sırasında Mayıs 2020'den sonra hiç zarflı virüs tespiti yapmadıklarını fakat RV/EV ve AdV gibi zarfsız virüsleri tespit etmeye devam ettiklerini belirtmişlerdir. Bunun nedeni olarak zarflı virüslerin, zarfsız virüslere göre dış ortam şartlarına daha dayanıksız olmalarının gösterilebileceğini ifade etmişlerdir. Dahası, çalışmada özellikle <10 yaş çocuk hastalarda RV/EV saptanma sıklığının arttığını ortaya koymuşlardır. Leung ve ark. (83) 2020 yılında yayınlanan çalışmalarında, cerrahi maskelerin influenza, RV/EV ve koronavirüslerin saçılımını engellemekte yeterliliğini karşılaştırılmış, cerrahi

maskelerin özellikle damlacık yoluyla bulaşan influenza ve koronavirüs saçılımını azaltmada başarılı olduğu fakat aynı yeterliliği RV/EV için gösteremediğini ortaya koymuşlardır. Sim ve ark. (76) Tayvan'da 2020 yılında çocuklardaki solunum yolu enfeksiyonu virüs dağılımlarını incelemiş, influenza gibi zarflı virüslerin sıklığının pandemi önlemlerinin sürdüğü zamanlarda ciddi oranlarda azaldığını fakat RV/EV ve AdV gibi zarfsız virüslerin eskisi gibi görülmeye devam ettiğini göstermişlerdir. Cason ve ark. (84), Kuzeydoğu İtalya'daki çocuk hastaların sonuçlarını değerlendirdikleri 2022 yılında yayınlanan bir çalışmada önceki çalışmalarını doğrular nitelikte influenza'nın neredeyse hiç saptanmayıp RV/EV'nin hala çok miktarda saptandığını bildirmişlerdir. Yine İtalya'dan Nenna ve ark. (86) 2022'de yaptıkları çalışmada, pandemi sırasında birçok viral solunum yolu enfeksiyonu etkeninin daha az saptandığı fakat RV/EV'nin pandemi öncesine benzer şekilde saptanmaya devam ettiği bildirilmiştir. Engels ve ark. (85) Nisan 2022'de yaptıkları çalışmada yine influenza ve RSV'deki insidans düşüşüne dikkat çekmiş, rinovirüsler, adenovirüsler ve endemik koronavirüslerin sık rastlanmaya devam ettiğini, bunun da sebebi olarak rinovirüsler özelinde temasla kolayca yayılabilmesi, çocukların el yıkama alışkanlıklarının zayıf olması ve rinovirüslerin 160'dan fazla serotipe sahip olması nedeniyle reenfeksiyonların sık görüldüğünü belirtmişlerdir. Song ve ark. (87) tarafından 2022'de yapılan çalışmada, influenza pozitiflik oranlarının dramatik olarak düştüğü, RV/EV'nin ise tam tersine pozitif vakalar arasında payının arttığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaları destekler nitelikte, pandemi sırasında, öncesine göre AdV, CoV, InfA, InfB, PIV, RSV ve MPV görülme sıklığı anlamlı derecede düşük bulunmuşken, RV/EV'nin ise pandemi sırasında görülme oranının önceye göre anlamlı derece arttığı bulunmuştur. RV/EV sıklığındaki bu farklılığın sebebi olarak yukarıdaki diğer çalışmalarda belirtildiği gibi, cerrahi maske kullanımının bu virüsü önlemedeki yetersizliği, çocuklarda daha sık hastalığa neden olması ve çocuklarda maske kullanımına uyumun düşük olması, zarfsız bir virüs olması nedeniyle dış ortam şartlarına ve dezenfektanlara nispeten dirençli olması, çok miktarda serotipe sahip olması nedeniyle reenfeksiyonların sık görülmesi gösterilebilir.

Influenza virüs enfeksiyonlarının tedavisinde oseltamivir, zanamivir ve favipiravir kullanılan ajanlardır. Palivizumab ise RSV profilaksisinde özellikle prematürelere için kullanılan ajandır. Viral solunum yolu enfeksiyonlarının doğru tanısı ile bazı etkenlere karşı spesifik tedavi ya da profilaksi uygulanabilmektedir. Bu nedenle viral solunum yolu enfeksiyonlarının hızlı tanısını sağlayacak multipleks PZR testlerine ihtiyaç vardır (70,80).

Çalışmanın kısıtlılıkları olarak; hastaların başvuru şikayetleri, mevcut hastalıkları, tanıları gibi klinik bilgilerin değerlendirilmemiş olması, her ne kadar çevre illerden çok miktarda hastanın başvurduğu büyük bir merkez olsa da tek merkez olması, pandemi sırası dönemi değerlendirilirken, SARS-CoV-2'nin verilere dahil edilmemiş olması gösterilebilir.

Sonuç olarak solunum yolu enfeksiyonu etkeni olan virüslerin dağılım sıklığı mevsimler, aylar, yıllar ve pandemi ile ilişkili olarak değişiklik göstermektedir. Genel pandemi önlemlerinin sadece SARS-CoV-2'yi azaltmada değil, diğer birçok viral solunum yolu enfeksiyonunu önlemede de başarılı olduğu görülmüştür. Yine de bu önlemlerin bütün virüsleri önlemede başarılı olamayacağı akılda tutulmalıdır. Ayrıca pandemiye yönelik alınan önlemlerin gevşetilmesi ile azalan viral enfeksiyonların yeniden artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çocukluk çağında hastaneye yatışın önemli sebeplerinden olan solunum yolu viral enfeksiyonlarının sıklığı aylara ve mevsimlere göre değişmekte ve en sık kış döneminde görülmektedir. Pandemi döneminde RV/EV dışında diğer solunum yolu virüslerinin sıklığı azalmıştır. Viral solunum yolu enfeksiyonlarının tanı ve tedavisi için hızlı sonuçlanan tanı kitlerine gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Murray P. Medical Microbiology Murray 9th edition. Vol. 1. Edinburgh: Elsevier Health Sciences; 2019.
2. Ahmed ZH. Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Viral Patojenler ve Mevsimsel Dağılımı (Yüksek Lisans Tezi). Selçuk Üniversitesi; 2016.
3. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, et al. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009;9(5):291–300.
4. Çiçek C, Arslan A, Karakuş HS, et al. Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Hastalarda Solunum Viruslarının Prevalansı ve Mevsimsel Dağılımı, 2002-2014. *Mikrobiyol Bul* 2015;49(2):188–200.
5. Carroll KC, Pfaller MA, Landry ML, et al. *Manual of Clinical Microbiology*. 12th ed. Washington: Wiley-Blackwell; 2019.
6. Dereköy S, Güçlü O. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları. *Klin Tıp Aile Hekim* 2016;8(4):33–43.
7. Koturoğlu G. Çocuklarda Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları. *J Pediatr Res* 2015;2(2):62–5.
8. World Health Organization (WHO), Walke SP, Das R, et al. Acute Respiratory Infections in Children. *Natl J Community Med* 2006;5(2):15–20.
9. Stanford Children's Health. Anatomy of the Respiratory System in Children. erişim tarihi: 2022-04-20 <https://www.spectrumhealthlakeland.org/lakeland-ear-nose-and-throat/ent-health-library/Content/90/P02950/>
10. Rowe WP, Huebner RJ, Gilmore LK, Parrott RH, Ward TG. Isolation of a Cytopathogenic Agent from Human Adenoids Undergoing Spontaneous Degeneration in Tissue Culture. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1953;84(3):570–3.
11. Seto D, Chodosh J, Brister JR, Jones MS. Using the whole-genome sequence to characterize and name human adenoviruses. *J Virol* 2011;85(11):5701–2.
12. Sharma A, Gupta SP. Fundamentals of viruses and their proteases. *Viral Proteases Their Inhib* 2017;49:1–24.
13. Perlman J, Gibson C, Pounds SB, et al. Quantitative real-time PCR detection of adenovirus in clinical blood specimens: a comparison of plasma, whole blood and peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Virol* 2007;40(4):295–300.
14. Carballal G, Videla C, Misirlian A, Requeijo P V., del Carmen Aguilar M. Adenovirus type 7 associated with severe and fatal acute lower respiratory infections in Argentine children. *BMC Pediatr* 2002;2:1–7.
15. Esposito DH, Gardner TJ, Schneider E, et al. Outbreak of pneumonia

- associated with emergent human adenovirus serotype 14-Southeast Alaska, 2008. *J Infect Dis* 2010;202(2):214–22.
16. Sonntag M, Mühldorfer K, Speck S, Wibbelt G, Kurth A. New adenovirus in bats, Germany. *Emerg Infect Dis* 2009;15(12):2052–5.
 17. Heim A, Ebnet C, Harste G, Pring-Åkerblom P. Rapid and quantitative detection of human adenovirus DNA by real-time PCR. *J Med Virol* 2003;70(2):228–39.
 18. Kajon AE, Echavarria M, de Jong JC. Designation of human adenovirus types based on sequence data: an unfinished debate. *J Clin Virol* 2013;58(4):743–4.
 19. Gurda BL, Parent KN, Bladec H, et al. Human Bocavirus Capsid Structure: Insights into the Structural Repertoire of the Parvoviridae . *J Virol* 2010;84(12):5880–9.
 20. Lüsebrink J, Wittleben F, Schildgen V, Schildgen O. Human Bocavirus – Insights into a Newly Identified Respiratory Virus. *Viruses*. 2009;1(1):3.
 21. Manning A, Russell V, Eastick K, et al. Epidemiological Profile and Clinical Associations of Human Bocavirus and Other Human Parvoviruses. *J Infect Dis* 2006;194(9):1283–90.
 22. Fry AM, Lu X, Chittaganpitch M, et al. Human bocavirus: A novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand. *J Infect Dis* 2007;195(7):1038–45.
 23. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children’s hospital. *Clin Infect Dis* 2006;43(3):283–8.
 24. Kantola K, Hedman L, Allander T, et al. Serodiagnosis of human bocavirus infection. *Clin Infect Dis* 2008;46(4):540–6.
 25. Özsürekci Y, Aykaç K, Başaranoğlu S, et al. Çocuklarda bokavirus enfeksiyonları: Hacettepe Üniversitesi deneyimi. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg* 2016;59(3):120–5.
 26. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses Methods Protoc* 2015;1282:1–23.
 27. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17(3):181–92.
 28. Zhu Y, Li C, Chen L, et al. A novel human coronavirus OC43 genotype detected in mainland China. *Emerg Microbes Infect* 2018;7(1):173–7.
 29. Lau SKP, Woo PCY, Li KSM, et al. Discovery of a Novel Coronavirus, China Rattus Coronavirus HKU24, from Norway Rats Supports the Murine Origin of Betacoronavirus 1 and Has Implications for the Ancestor of Betacoronavirus Lineage A. *J Virol* 2015;89(6):3076–92.
 30. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5(4):536–44.
 31. CDC Public Health Image Library (PHIL) erişim tarihi: 2022-04-20 <https://phil.cdc.gov/QuickSearch.aspx>.

32. Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(20):1967–76.
33. Nelson MI, Wentworth DE, Das SR, et al. Evolutionary Dynamics of Influenza A Viruses in US Exhibition Swine. *J Infect Dis* 2016;213(2):173–82.
34. Josko D. Molecular virology in the clinical laboratory. *Clin Lab Sci* 2010;23(4):231–6.
35. Vemula SV, Zhao J, Liu J, et al. Current approaches for diagnosis of influenza virus infections in humans. *Viruses* 2016;8(4):96–111.
36. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis* 2007;7(4):257–65.
37. Jeong JH, Kim KH, Jeong SH, et al. Comparison of sputum and nasopharyngeal swabs for detection of respiratory viruses. *J Med Virol* 2014;86(12):2122–7.
38. Mahony JB, Petrich A, Smieja M. Molecular diagnosis of respiratory virus infections. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011;48(5):217–49.
39. Mahony JB. Nucleic acid amplification-based diagnosis of respiratory virus infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(11):1273–92.
40. Henrickson KJ. Parainfluenza viruses. *Clin Microbiol Rev* 2003;16(2):242–64.
41. Linster M, Do LAH, Minh NNQ, et al. Clinical and Molecular Epidemiology of Human Parainfluenza Viruses 1-4 in Children from Viet Nam. *Sci Rep* 2018;8(1):1–8.
42. Liu WK, Liu Q, Chen DH, et al. Epidemiology and clinical presentation of the four human parainfluenza virus types. *BMC Infect Dis* 2013;13(1):1–8.
43. Kinder JT, Moncman CL, Barrett C, et al. Respiratory Syncytial Virus and Human Metapneumovirus Infections in Three-Dimensional Human Airway Tissues Expose an Interesting Dichotomy in Viral Replication, Spread, and Inhibition by Neutralizing Antibodies. *J Virol* 2020;94(20):1–15.
44. Walter JM, Wunderink RG. Severe Respiratory Viral Infections: New Evidence and Changing Paradigms. *Infect Dis Clin North Am* 2017;31(3):455–74.
45. Walsh EE, Hall CB. Respiratory Syncytial Virus (RSV). *Mand Douglas, Bennett's Princ Pract Infect Dis* 2014;2:1948–60.
46. Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus Infection: An Illness for All Ages. *Clin Chest Med* 2017;38(1):29–36.
47. Tripathi S, Al-Sayyed B, Gladfelter TR. Comparative epidemiology, hospital course, and outcomes of viral respiratory infections in hospitalized pediatric patients. *Indian J Med Microbiol.* 2021;39(1):24–9.
48. Saglik I, Sarinoglu RC, Mutlu D, et al. Respiratory viruses in patients with acute respiratory infections in the pediatric and adults intensive care

- units. *J Clin Virol* 2016;82:125–6.
49. Somerville LK, Mala Ratnamohan V, Dwyer DE, Kok J. Molecular diagnosis of respiratory viruses. *Pathology* 2015;47(3):243.
 50. Fearn R, Deval J. New antiviral approaches for respiratory syncytial virus and other mononegaviruses: Inhibiting the RNA polymerase. *Antiviral Res* 2016;134:63–76.
 51. Ashraf S, Brockman-Schneider R, Bochkov YA, Pasic TR, Gern JE. Biological characteristics and propagation of human rhinovirus-C in differentiated sinus epithelial cells. *Virology* 2013;436(1):143–9.
 52. Palmenberg AC, Spiro D, Kuzmickas R, et al. Sequencing and analyses of all known human rhinovirus genomes reveal structure and evolution. *Science* 2009;324(5923):55–9.
 53. Bochkov YA, Palmenberg AC, Lee WM, et al. Molecular modeling, organ culture and reverse genetics for a newly identified human rhinovirus C. *Nat Med* 2011;17(5):627–32.
 54. Arden KE, Mackay IM. Newly identified human rhinoviruses: molecular methods heat up the cold viruses. *Rev Med Virol* 2010;20(3):156.
 55. Peltola V, Waris M, Österback R, et al. Clinical effects of rhinovirus infections. *J Clin Virol* 2008;43(4):411–4.
 56. Xatzipsalti M, Kyra S, Tsolia M, et al. Rhinovirus viremia in children with respiratory infections. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(8):1037–40.
 57. Jiang H, Yang T, Yang C, et al. Molecular epidemiology and clinical characterization of human rhinoviruses circulating in Shanghai, 2012–2020. *Arch Virol* 2022;167(4):1111–23.
 58. Scheltinga SA, Templeton KE, Beersma MFC, Claas ECJ. Diagnosis of human metapneumovirus and rhinovirus in patients with respiratory tract infections by an internally controlled multiplex real-time RNA PCR. *J Clin Virol* 2005;33(4):306–11.
 59. Amarasinghe GK, Bào Y, Basler CF, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2017. *Arch Virol*. 2017;162(8):2493–504.
 60. Van Den Hoogen BG, Herfst S, Sprong L, et al. Antigenic and Genetic Variability of Human Metapneumoviruses. *Emerg Infect Dis* 2004;10(4):658.
 61. Schildgen V, van den Hoogen B, Fouchier R, et al. Human metapneumovirus: Lessons learned over the first decade. *Clin Microbiol Rev* 2011;24(4):734–54.
 62. Aberle JH, Aberle SW, Redlberger-Fritz M, Sandhofer MJ, Popow-Kraupp T. Human metapneumovirus subgroup changes and seasonality during epidemics. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(11):1016–8.
 63. Jokela P, Piiparinen H, Luiro K, Lappalainen M. Detection of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by duplex real-time RT-PCR assay in comparison with direct fluorescent assay. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(10):1568–73.

64. Dagne H, Andualem Z, Dagnaw B, Taddese AA. Acute respiratory infection and its associated factors among children under-five years attending pediatrics ward at University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia: Institution-based cross-sectional study. *BMC Pediatr* 2020;20(1):93–9.
65. Pneumonia in Children Statistics - UNICEF DATA erişim tarihi: 2022-04-21 <https://data.unicef.org/topic/child-health/pneumonia/>.
66. Zhu G, Xu D, Zhang Y, et al. Epidemiological characteristics of four common respiratory viral infections in children. *Virol J.* 2021;18(1):10–5.
67. Axt-Adam P, van der Wouden JC, van der Does E. Influencing behavior of physicians ordering laboratory tests: A literature study. *Med Care* 1993;31(9):784–94.
68. Wang H, Zheng Y, Deng J, et al. Prevalence of respiratory viruses among children hospitalized from respiratory infections in Shenzhen, China. *Virol J* 2016;13(1):39–44.
69. Lei C, Yang L, Lou CT, et al. Viral etiology and epidemiology of pediatric patients hospitalized for acute respiratory tract infections in Macao: a retrospective study from 2014 to 2017. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):1–11.
70. Agca H, Saglik I, Ener B. Viral etiology of upper respiratory tract infections in a tertiary care hospital. *Curr Top Virol.* 2020;17:77–83.
71. Jarrett J, Uhteg K, Forman MS, et al. Clinical performance of the GenMark Dx ePlex respiratory pathogen panels for upper and lower respiratory tract infections. *J Clin Virol* 2021;135:1–15.
72. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, et al. Respiratory syncytial virus seasonality: A global overview. *J Infect Dis* 2018;217(9):1356–64.
73. Kaida A, Kubo H, Takakura KI, et al. Associations between co-detected respiratory viruses in children with acute respiratory infections. *Jpn J Infect Dis* 2014;67(6):469–75.
74. Tamerius J, Nelson MI, Zhou SZ, et al. Global influenza seasonality: Reconciling patterns across temperate and tropical regions. *Environ Health Perspect* 2011;119(4):439–45.
75. Morikawa S, Kohdera U, Hosaka T, et al. Seasonal variations of respiratory viruses and etiology of human rhinovirus infection in children. *J Clin Virol* 2015;73:14–9.
76. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev Virol* 2020;7(1):83–101.
77. Varghese L, Zachariah P, Vargas C, et al. Epidemiology and clinical features of human coronaviruses in the pediatric population. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018;7(2):151–8.
78. Landes MB, Neil RB, McCool SS, et al. The frequency and seasonality of influenza and other respiratory viruses in Tennessee: Two influenza seasons of surveillance data, 2010-2012. *Influenza Other Respi Viruses* 2013;7(6):1122–7.

79. Zeng SZ, Xiao NG, Xie ZP, et al. Prevalence of human rhinovirus in children admitted to hospital with acute lower respiratory tract infections in Changsha, China. *J Med Virol* 2014;86(11):1983–9.
80. Agca H, Akalin H, Saglik I, et al. Changing epidemiology of influenza and other respiratory viruses in the first year of COVID-19 pandemic. *J Infect Public Health* 2021;14(9):1186–90.
81. Olsen SJ, Winn AK, Budd AP, et al. Changes in Influenza and Other Respiratory Virus Activity During the COVID-19 Pandemic — United States, 2020–2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(29):1013–9.
82. Takashita E, Kawakami C, Momoki T, et al. Increased risk of rhinovirus infection in children during the coronavirus disease-19 pandemic. *Influenza Other Respi Viruses* 2021;15(4):488–94.
83. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med* 2020;26(5):676–80.
84. Cason C, Zamagni G, Cozzi G, et al. Spread of Respiratory Pathogens During the COVID-19 Pandemic Among Children in the Northeast of Italy. *Front Microbiol* 2022;13:804–14.
85. Engels G, Sack J, Weissbrich B, et al. Very Low Incidence of SARS-CoV-2, Influenza and RSV but High Incidence of Rhino-, Adeno- and Endemic Coronaviruses in Children With Acute Respiratory Infection in Primary Care Pediatric Practices During the Second and Third Wave of the SARS-CoV-2 Pandemic. *Pediatr Infect Dis J* 2022;41(4):e146–8.
86. Nenna R, Matera L, Pierangeli A, et al. First COVID-19 lockdown resulted in most respiratory viruses disappearing among hospitalised children, with the exception of rhinoviruses. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2022;1:1–5.
87. Song W, Yang Y, Huang Y, et al. Acute respiratory infections in children, before and after the COVID-19 pandemic, a sentinel study. *J Infect* 2022;2:25–8.

EK – 1: Araştırma İzinleri

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|-----------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Çocukluk Çağında Üst Solunum Yolu Enfeksiyon Etkeni Virüslerin Retrospektif Olarak Araştırılması |
|-----------------------|--|

| | | |
|-----------------|--|----------------------|
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No: 2021-17/12 | Tarih: 24 Kasım 2021 |
| | <p>Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelendi.</p> <p>1-Araştırmanın başvurusu dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna,</p> <p>2-Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kurulumuza iletilmesine,</p> <p>3-Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.</p> | |

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

| | |
|---------------|---|
| ÇALIŞMA ESASI | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu |
|---------------|---|

| | |
|----------------------------|---------------------------------|
| BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI | Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU |
|----------------------------|---------------------------------|

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırma ile ilişki | | Katılım * | | İmza |
|---|--|--|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|----------|
| | | | E | K | E | H | E | H | |
| Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Kongrede |
| Prof.Dr.Elif BAŞAĞAN MOĞOL Başkan Yardımcısı/Başkan Vek. | Anesteziyoloji | Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Prof.Dr.M.Sertaç YILMAZ Üye | Farmakoloji | Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Prof.Dr.Hilal ÖZKAN Üye | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Yenidoğan BD | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Prof.Dr.Hasan ARI Üye | Kardiyoloji | Bursa Yüksek İhtisas EAH Kardiyoloji Kliniği | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Doç.Dr.Alpaslan TÜRKKAN Üye | Halk Sağlığı | Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Doç.Dr.Kağan HUYSAL Üye | Biyokimya | Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Doç.Dr.Özen ÖZ GÜL Üye | İç Hastalıklar Endokr.ve Metab. | BUÜ.Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Endokrinoloji ve Metabolizma BD | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Doktor Öğretim Üyesi Engin SAĞDİLEK Üye | Biyofizik | Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Biyofizik AD | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Doktor Öğretim Üyesi Sezer ERER KAFKA Üye | Tıp Tarihi ve Etik | Bursa UÜ.Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik AD. | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Av. Ahmet BAYRAM | Hukuk | Bursa UÜ Rektörlüğü Hukuk Bürosu | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Tolga MUHTAR Üye | Sağlık mesleği mensubu olmayan üye | Serbest Meslek | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |

* Toplantıda Bulunma

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki tecrübelerinden faydalandığım, yaşamıma ışık tutup yol gösteren, karşılaştığım güçlükleri aşmam için motive edip her tür desteği sağlayan başta Prof.Dr. Beyza Ener hocam olmak üzere Prof. Dr. Cüneyt Özakın, Doç. Dr. İmran Sağlık, İmmünoloji Ana Bilim Dalı'dan Prof. Dr. Barbaros Oral ve Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndan değerli hocalarıma,

Tez çalışmam sürecinin her aşamasında bilgisi ve tecrübesinden faydalandığım Doç. Dr. Harun Ağca hocama,

Arkadaşlığından her daim keyif aldığım çalışma arkadaşım Dr. Sema Esen Boyacı'ya,

Hayata hep benzer pencerelerden bakabildiğimiz, benzer tecrübelerden geçtiğimiz, iyi kötü tüm zamanlarda yanımda olan canım kardeşim Dr. Osman Merdan'a,

Yaşadığımız olaylar karşısında bizimle dert ortağı olan Uzm. Dr. Hazel Öztürk Belik ve Dr. Canan Taşdemir'e,

Benim için aynı anda hem abi hem de bir sırdaş olan Bio. Bekir Akça'ya,

ve adını sayamadığım diğer asistan ve tekniker arkadaşlarıma,

Ben ve eşim için bir aile olan Uzm. Dr. Demet Timur ve Uzm. Dr. Ahmet Timur'a,

Zekası, bakış açısı ve yetenekleri ile beni sürekli etkilemeye devam eden canım eşim Uzm. Dr. Rabia Ruşen Tekinsoy'a

Teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

29.06.1993 tarihinde Aydın'da doğdum. İlköğretim eğitimimi Aydın'da, lise eğitimimi Isparta'da Süleyman Demirel Fen Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2011 yılında Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde başladığım tıp eğitimimi 2017 senesinde tamamladım. Aydın Atatürk Devlet Hastanesi Acil Servisi'nde başladığım mecburi hizmet görevimi yaklaşık 5 ay sürdürdükten sonra 2018'de Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında asistan hekimlik görevime başladım.