



T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**COVID- 19 PANDEMİSİ DÖNEMİNDE SOLUNUM
YOLU ENFEKSİYONUNA NEDEN OLAN
ETKENLERİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş.Grv. Ramazan KÖKLÜ

DANIŞMAN
Dr.Öğr. Üyesi Emek TÜRKEKUL ŞEN

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
AFYONKARAHİSAR 2021

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Berrin ESEN

COVID- 19 PANDEMİSİ DÖNEMİNDE
SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONUNA NEDEN OLAN
ETKENLERİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Ramazan KÖKLÜ

DANIŞMAN

Dr. Öğrt. Üyesi Emek TÜRKEKUL ŞEN

AFYONKARAHİSAR

2021

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, her zaman ilgi, anlayış ve desteğini gördüğüm değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Emek TÜRKEKUL ŞEN'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince bana yardımcı olan, tez çalışma ve yazım sürecimde benden bilimsel ve manevi desteklerini esirgemeyen anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Berrin ESEN'e ve anabilim dalımızda görevli öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Melahat GÜRBÜZ'e teşekkürlerimi sunarım. Eğitimimin tamamlanmasında bana tüm desteğini sunan Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK'e teşekkürlerimi borç bilirim. Asistanlık sürecinde dostluklarını arkadaşlıklarını paylaştığım her konuda desteklerini gördüğüm çalışma arkadaşlarım Arş. Grv. Cengiz DEMİR, Uzm. Dr. Hayriye ŞİMŞEK, Uzm Dr Hasan ZEYBEK ve Arş. Grv. Ahmet Murat YAVAŞ'a ve tüm Afyonkarahisar Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde bitmek tükenmek bilmeyen desteklerini, sevgilerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan annem Fatma KÖKLÜ ve babam Mehmet KÖKLÜ'ye bu süreçte beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, desteğini, sevgisini, esirgemeyen sevgili eşim Cansu KÖKLÜ'ye, her daim yaşama sevincimiz olan kızım Zeynep KÖKLÜ ve oğlum Hasan KÖKLÜ'ye, iyi ve kötü günümde yanımda olan sevgili ablam Asiye KÖKLÜ GÜRGEN ve kardeşim Muhammet KÖKLÜ'ye, her zaman yardımlarını ve manevi desteğini gördüğüm sevgili eniştem Uzm Dr. Atilla GÜRGEN'e sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Ramazan KÖKLÜ

İÇİNDEKİLER

I- GİRİŞ.....	1
II- GENEL BİLGİLER	4
2.1. SOLUNUM YOLU VİRAL ETKENLERİNİN TEMELÖZELLİKLERİ....	7
2.1.1 VİRÜSLERİN YAPISAL ÖZELLİKLERİ	7
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ	18
2.1.3. MİKROBİYOLOJİK TANI.....	27
2.1.4. TEDAVİ VE KORUNMA.....	31
III- GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. HASTA SEÇİMİ	34
3.1.1 HASTA ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI.....	34
3.2. KULLANILAN TEST KİTLERİ VE CİHAZLAR.....	35
3.2.1. VİRAL GENOMUN EKSTRAKSİYONU	35
3.2.2. MULTİPLEKS RT- PZR.....	35
3.2.3. SONUÇLARIN YORUMLANMASI	37
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	38
IV- BULGULAR	39
V- TARTIŞMA	44
VI- SONUÇLAR.....	56
VII- ÖZET.....	57
VIII- ABSTRACT.....	59
IX- KAYNAKLAR.....	61

KISALTMALAR

- ACE 2:** Angiotensin-converting enzyme 2
- ASYE:** Alt solunum yolu enfeksiyonu
- AV:** İnsan adenovirüs
- CDC:** Centers for Disease Control and Prevention
- CHMP:** Committee for Medicinal Products for Human Use
- COVID-19:** Coronavirus disease-19
- Cq:** Eşik döngü sayısı
- DFA:** İmmunfloresan assay
- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- E:** Zarf proteini
- EIA:** Enzim immunoassay
- ELISA:** Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
- ERGIC:** Endoplazmik Retikulum-Golgi Ara Bölme
- F:** Füzyon yüzey glikoproteinleri
- FDA:** US Food and Drug Administration
- G:** Bağlanma glikoproteinleri
- GISAID:** A Global Initiative On Sharing Avian Flu Data
- GISRS:** Küresel Grip Gözetim ve Müdahale Sistemi
- HA:** Hemaglutinin
- HBoV:** İnsan bocavirüs
- HCoV:** İnsan koronavirüs
- HEV:** İnsan enterovirüs
- HMPV:** İnsan Metapneumovirüs
- HPeV:** İnsan parechovirüs
- HRV:** İnsan rinovirüs
- HSGM:** Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
- ICTV:** Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi
- IDSA:** Infectious Diseases Society of America
- ILI:** Influenza Like İllness
- Inf:** İnfluenza

KISALTMALAR

M: Zar proteini

MERS-CoV: Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü

N: Nükleokapsid

NA: Nöraminidaz

NAAT: Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri

Nsp: Yapısal olmayan proteinler

ORF: Açık okuma çerçevesi

PIV: Parainfluenza

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

qRT-PZR: Kantitatif Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu

R0: Virüsün bulaştırma katsayısı

RBD: Reseptör bağlanma alanları

RNA: Ribonükleik asid

RSV: Respiratuvar sinsityal virüs

S: Spike proteini

SARI: Severe Acute Respiratory Illness

SARS: Şiddetli akut solunum sendromu

SARS-CoV-2: Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2

SIG: SARS-CoV-2 Interagency Group

SYE: Solunum yolu enfeksiyonu

VTM: Viral taşıma besiyeri

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

Tablo 1: SARS-CoV-2 endişe uyandıran varyantlar (Variant of Concern; VOC) sınıflandırma tablosu

Tablo 2: SARS-CoV-2 dikkate alınması gereken varyantlar (Variant of Interest; VOI) sınıflandırma tablosu

Tablo 3: Solunum Yolu RT-qPCR MX-24T Panel Kit içeriği

Tablo 4: Amplifikasyonu için reaksiyon karışımı ve PCR aşamaları

Tablo 5: PCR sonuçlarının yorumlanması

Tablo 6: Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı

Tablo 7: Çocuk ve erişkin hastalarda görülen semptom ve klinik bulguları

Tablo 8: SARS-CoV-2 pozitif ve negatif çıkan erişkin hastalarda bazı değişkenlere göre sonuçların değerlendirilmesi

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1: SARS-CoV-2'nin moleküler yapısı

Şekil 2: SARS-CoV-2 genomu

Şekil 3: SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2'nin genom dizi benzerliği

Şekil 4: SARS-CoV-2'nin replikasyonu

Şekil 5: Son sekiz grip sezonu influenza alt tiplerine göre pozitif numune sayısı,

Dünya verileri

Şekil 6: Son sekiz grip sezonu Sentinel ILI sürveyansı kapsamında alınan
numunelerdeki influenza alt tipleri sayısı ve pozitiflik yüzdesi,

Türkiye verileri

Şekil 7: Çocuk hastalara ait yaş gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı

Şekil 8: Erişkin hastalara ait yaş gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı

Şekil 9: İnsan Coronavirüs (HCoV) OC43 örneğine ait Real Time PZR görüntüsü

Şekil 10: SARS-CoV-2 örneklerine ait Real Time PZR görüntüleri.

I-GİRİŞ

Dünyada akut solunum yolu hastalıkları, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Solunum yolu enfeksiyonu (SYE)'na bakteri, virüs ve parazitler neden olabilir. Bu enfeksiyonların yaklaşık %20-60'ında virüslerin etken olduğu bildirilmiştir [1].

Solunum yolu etkeni olan virüslerinin çoğu damlacık yoluyla bulaşmakta ve basit üst solunum yolu enfeksiyonlarından, bronşiyolit, pnömoni ve kronik akciğer hastalığı gibi daha ağır hastalık tablolarına kadar farklı klinik durumlara neden olabilmektedir [2,3].

Solunum yolları enfeksiyonlarına en sık neden olan virüsler; İnfluenza, İnsan respiratuvar sinsityal virüsü (HRSV), İnsan rinovirüsü (HRV), Parainfluenza (PIV), İnsan Metapneumovirüs (HMPV), İnsan bocavirüsü (HBoV), İnsan enterovirüsü (HEV), İnsan parechovirüs (HPeV), İnsan adenovirüsü (AV), İnsan koronavirüsü (HCoV) dür. Akut solunum yolu enfeksiyon etkenleri yıl boyunca tespit edilebilirken, görülme sıklıkları mevsimsel farklılık gösterir. Mevsimsel grip virüsleri en çok sonbahar ve kış aylarında görülür. Grip mevsimlerinin kesin zamanlaması ve süresi değişebilir, ancak grip aktivitesi kuzey yarımkürede genellikle Ekim ayında artmaya başlar, çoğu zaman Aralık ve Şubat ayları arasında zirve yapar, ancak aktivite Mayıs ayına kadar devam edebilir. Güney yarımkürede ise Mayıs ile Ekim ayları arasında görülür. Genellikle Ağustos ayında zirve yapmaktadır [4-7].

İnfluenza virüsleri, onaltıncı yüzyıldan itibaren 10-50 yıl arasında değişen aralıklarla şiddeti ve etkisi değişken pandemilere neden olmuştur. 1918'de yaşanan yıkıcı grip salgını, halk üzerinde kalıcı bir etki bırakmış ve küresel grip sürveyansının önemi kısa sürede anlaşılmıştır. Küresel grip sürveyansı; influenzanın diğer solunum yolu enfeksiyonlarından klinik olarak kolaylıkla ayırt

edilememesi ve pandemi potansiyeli olan bir virüs olması nedeniyle, küresel olarak ortak bir vaka tanımı ile benzer hastalıkların izlenmesine olanak sağlayan Influenza Like İllness “ILI” ve Severe Acute Respiratory Illness “SARI” sendromik sürveyansı olarak yapılmaktadır [5,7].

ILI ve SARI sürveyansı kapsamında Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan kentinde bir grup hastada yeni bir koronavirüs tespit edilmiş ve virüs Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmıştır. DSÖ bu yeni virüsle oluşan hastalığı 11 Şubat 2020'de Coronavirus disease-19 (COVID-19) olarak adlandırmıştır. DSÖ tüm ülkelerde hızla yayılan hastalığı 11 Mart 2020 tarihinde pandemik olarak ilan etmiştir. İlk vakanın görülmesinden 25.04.2021 tarihine kadar dünya genelinde 147,127,354 kişi COVID-19 enfeksiyonuna yakalanmış, ülkemizde ise bu sayı 4,591,41'e ulaşmıştır. Henüz kesin bir tedavisi bulunmayan hastalık dünyada hala önemini korumakta ve pandemi devam etmektedir [8,9].

COVID-19 enfeksiyonunun tanımlanması ile birlikte, bir taraftan pandemik virüs yayılımı izlenirken diğer yandan rutin yürütülmekte olan ILI ve SARI sürveyansı da devam etmiştir. COVID-19 izlemi ile yürütülen ve rutin ILI/SARI sürveyansına COVID-19'un etkilerine ilişkin değerlendirmeler, hastalıkların mevsimsel özelliği nedeniyle 2020 yılında önce güney yarım kürede başlatılmış daha sonra 2020-21 influenza sezonu kapsamında kuzey yarımkürede de sürdürülmüştür [9,10].

Özellikle salgın dönemlerinde patojen virüslerin kesin ve doğru bir şekilde tanımlanmasını sağlayan moleküler tanı yöntemleri; SARS-CoV-2 pandemi döneminde de karantina ve izolasyon önlemlerinin zamanında alınmasına ve tedaviye hızlı başlanmasına katkı sağlamıştır.

COVID-19 pandemisine bağlı olarak vaka sayısının artmasıyla birlikte grip mevsiminin de başlaması sonucunda, çok sayıdaki örneğin birden fazla virüs açısından test edilmesini sağlayan multipleks yöntemlere duyulan ihtiyaç artmıştır. Multipleks real time PZR tekniği virüslerin mevsimselliğini, coğrafik dağılımını ve risk gruplarının belirlenmesini ve dolayısıyla solunum yolu enfeksiyonlarının epidemiyolojisini daha iyi anlamamıza katkı sağlar. Epidemiyolojik çalışmalar için çok uygun bir yöntem olan multipleks real time PZR yöntemi aynı anda birden fazla etkeni kısa sürede araştırmaya olanak sağlaması nedeniyle yüksek riskli hastalarda hastane enfeksiyonlarının yayılmasını azaltmış, gereksiz antibiyotik kullanımını sınırlandırmış ve hastalığın klinik değerlendirmesini kolaylaştırmıştır [11].

Bu çalışmada, COVID-19 pandemisi döneminde benzer klinik semptomları olan hastalarda SARS CoV-2 ile solunum yolu enfeksiyonlarının gelişmesine en sık neden olan virüslerden, İnfluenza virüsü A/İnfluenza B; İnfluenza A H1/H3/H5/H7; İnsan Metapneumovirüs (HMPV), İnsan respiratuvar sinsityal virüsü (HRSV) A / B, İnsan rinovirüsü (HRV); İnsan bocavirüsü (HBoV); İnsan enterovirüsü (HEV), İnsan parechovirüs (HPeV), İnsan adenovirüsü (AV), İnsan koronavirüsü (HCoV) HKU/NL63/OC43/229E; Parainfluenza (PIV) 1/2/3/4 virüslerinin eş zamanlı olarak varlığının multipleks tek basamaklı ters transkripsiyon polimeraz zincir tepkimesi (Multiplex RT qPZR) yöntemi kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır.

II-GENEL BİLGİLER

Akut solunum yolu hastalıkları, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir ve yaklaşık % 20-60'ından virüsler sorumludur [12,13]. Solunum yolu virüslerinin etken olduğu enfeksiyonların klinik bulgu ve belirtilerinin çoğu birbirine benzemekte olup kesin tanı ancak etkeninin kendisinin ya da nükleik asidinin gösterildiği laboratuvar testleri ile olur [14]. Etiyolojik ajanın hızlı ve doğru şekilde tanımlanması; hastalık yönetiminde, salgınların kontrol edilmesinde, hastanede yatış süresinin kısaltılmasında ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesinde önemli rol oynamaktadır [11].

Bulaşıcı hastalıkların sürveyansı, hastalıkların erken tespiti ve mücadelesinde yeterli önlemlerin alınabilmesi için çok önemlidir. Son yıllarda önemli morbidite ve mortaliteye neden olan ve benzer klinik semptomları gösteren bazı hastalıkların birlikte izlenebilmesi için bu hastalıkların bir sendrom olarak tanımlanması yaklaşımı benimsenmekte ve “sendromik sürveyans” uygulamaları yaygın bir şekilde kabul görmektedir. Sendromik sürveyans uygulaması veri kaynağına göre genellikle iki şekilde yapılmaktadır. Birinci veri elde etme yöntemi olan göstergeye dayalı sürveyansta, vaka tanımları kullanılarak hastalıklarla ilgili önceden belirlenmiş verilerin rutin bir şekilde toplanması, analiz edilmesi, yorumlanması ve geri bildirimi yapılmaktadır. Bu veriler erken uyarı ve yanıt amacıyla salgın eşiklerini ve erken uyarı eşiklerini hesaplamak için de kullanılır. İkincisi ise, olaya dayalı sürveyanstır. Bu yöntemde, hastalık kümelenmeleri, açıklanamayan ölümler vb. halk sağlığı olaylarının erken tespiti, bildirimi, doğrulanması, değerlendirilmesi ve raporlanması amacıyla akut halk sağlığı olayları ile ilgili verilerin hızlı bir şekilde toplanması, analiz edilmesi, yorumlanması ve geri bildirimi yapılmaktadır [15].

Küresel grip sürveyansı, 1952'den itibaren uygulanmakta olmasına rağmen sendromik sürveyans, yirminci yüzyılın başlarında düzenli olarak kullanılmaya

başlanmıştır. 1990'larda biyoterörizm olaylarının yanı sıra 2001 şarbon salgını sonrasında sendromik sürveyansa olan ihtiyaç belirgin olarak gözlenmiştir [16,17]. 2003 yılında sendromik sürveyans kapsamında Ürdün'de nedeni bilinmeyen, belirgin böbrek komplikasyonları ile seyreden bir vaka ve ölüm kümesi saptanmıştır. Vakalarda görülen hastalığın epidemiyolojik analizi ile etkenin yeni bir koronavirüs olduğu saptanmış ve şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) olarak tanımlanmıştır [18]. Küresel olarak hangi virüslerin hangi mevsimde aktif olduğu, hangilerinin ne zaman ortaya çıktığı veya düşüş gösterdiği GISRS, ILI ve SARI sürveyans sistemleri ile takip edilmekte olup SARS'ın ortaya çıkmasından sonra beklenmedik biyolojik olayların erken tanımlanması için bir araç olarak sendromik sürveyansın gelişimi hızlanmıştır [19].

Ülkemizde de 2004 yılında yayımlanan “Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Yönergesi” kapsamında influenza sürveyansı, 2005 yılında ise sentinel influenza benzeri hastalık (ILI) sürveyansı başlatılmıştır. 2015 yılı Aralık ayında SARI sürveyansı uygulanmaya başlanmıştır. “ILI” ve “SARI” sürveyansı sistemi kapsamında influenza ve diğer solunum yolu etkenlerinin de (Adenovirüs, Coronavirus HKU1, 229E, NL63, OC43, Enterovirus, Human bocavirus, Human metapneumovirus, Parainfluenzavirus 1,2,3,4, Parechovirus, Rhinovirus, RSV A/B) sürveyansı yapılmaktadır [20,21].

DSÖ tarafından hazırlanan “Küresel Pandemiler Hazırlık Planı” kapsamında ILI ve SARI vaka tanımları yapılmış olmakla birlikte bu sendromik tanımlar, influenza virüsü ile enfekte vakaları tanımlamak için düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir [22,23]. Özellikle salgınların erken safhasında, test kapasitesi genişletilmeden önce, ilk vakalarda görülen semptomların kesin ve doğru bir şekilde tanımlanması gerekmektedir. Sendromik sürveyansın halk sağlığı problemlerinin erken tanısına yönelik daha bütüncü bir yaklaşım olması nedeniyle “sendroma dayalı tanı” kavramı özellikle mikrobiyoloji tanı laboratuvarlarında önem kazanmış ve bu yaklaşım Infectious Diseases Society of

America (IDSA) ile US Food and Drug Administration (FDA) tarafından, klinik mikrobiyolojide in vitro tanı için yeni paradigma olarak öngörülmektedir [24,25]. Solunum yolu virüslerinin etken olduğu enfeksiyonların klinik bulgu ve belirtilerinin çoğu birbirine benzemekte olduğundan bu yaklaşım solunum yolu enfeksiyonları için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla, multipleks PZR testleri tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Moleküler testlerin kullanıma girmesinden önceki dönemde viral etkenlerin tanısında kullanılan testlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin değişken olması nedeniyle kesin tanının konulmasında sorunlar yaşanmaktaydı [14]. Moleküler yöntemlerin kullanımı ve özellikle multipleks PZR teknolojisinin kullanıma girmesiyle, günümüzde birçok enfeksiyon hastalığının kesin tanısı olanaklı hale gelmiştir. Bu yöntemde; herhangi bir klinik örnekte bulunan farklı mikroorganizmalar için veya tek bir gen üzerindeki farklı hedef bölgeler için özgül primerler kullanılarak, aynı anda birden fazla hedef çoğaltılabilmektedir. Böylece, klinik örnekteki birden fazla mikroorganizmanın aynı anda belirlenebilmesine ve tanımlanabilmesine olanak sağlanmaktadır [11].

Multipleks PZR yönteminin üç önemli avantajı bulunmaktadır. Multipleks moleküler tanı testleri, hızlı ve duyarlı sonuç alınması nedeniyle, solunum yolu virüslerinin oluşturdukları mevsimsel salgınlara daha erken dönemde tespitini sağlamaktadır. İkinci olarak, koenfeksiyon veya süperenfeksiyona neden olan etkenlerin saptanması ile klinik semptomlardaki belirsizlikler açıklanabilmektedir. Bunlara ek olarak bu testler, yeni ortaya çıkan etkenler ve alt tiplerinin birlikte saptanması sonucunda bulaşıcı hastalığın yayılmasını önlemede ve enfekte hastaların izole edilmesinde kritik öneme sahiptir. Bu testlerin yaygın olarak kullanıldığı influenza sürveyansı örnek olarak ele alınırsa, multipleks PZR ILI tanımına uyan vakalarda influenza virüslerinin saptanmasında kullanılmakta ve bu sendroma sahip ama influenza negatif olan olgularda diğer solunum yolu virüslerini de aynı anda saptayabilmektedir [26,27].

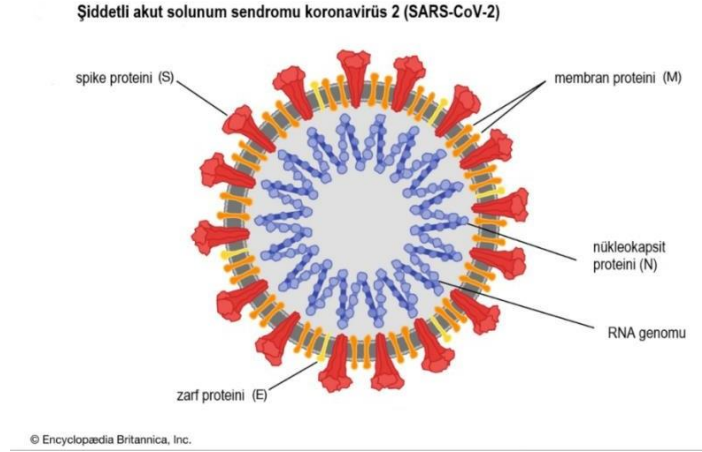
Multipleks PZR yöntemi, içinde bulunduğumuz COVID-19 pandemisi döneminde de solunum yolu viral etkenlerinin kısa sürede tanımlanması ve böylece klinik kararların daha erken alınarak hasta yönetiminin daha etkin hale gelmesine olanak sağlamıştır.

2.1. SOLUNUM YOLU VİRAL ETKENLERİNİN TEMELÖZELLİKLERİ

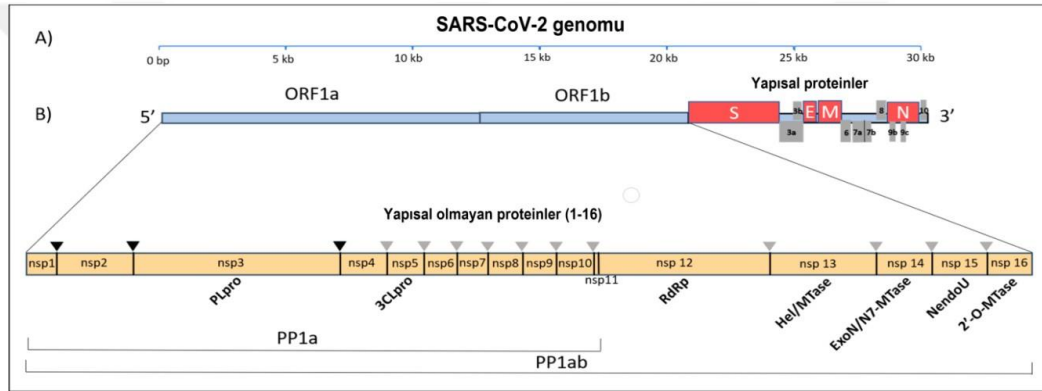
2.1.1 VİRÜSLERİN YAPISAL ÖZELLİKLERİ

Koronavirüsler (CoV), Nidovirales takımı, Coronaviridae ailesi, Orthocoronavirinae alt ailesi içerisinde yer almaktadır. Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (ICTV), Orthocoronavirinae alt ailesini dört cinse ayırmaktadır; Alfakoronavirüs (alfaCoV), Betakoronavirüs (betaCoV), Deltakoronavirüs (deltaCov) ve Gamakoronavirüs (gamaCoV). Alfakoronavirüs (alfaCoV), Betakoronavirüs (betaCoV) memelileri, Deltakoronavirüs (deltaCov) ve Gamakoronavirüs (gamaCoV) kuşları enfekte etmektedir [28].

Koronavirüs 65-125nm çapında, zarflı, helikal simetrik, pozitif polariteli bir RNA virüsüdür. 30 kbs uzunluğunda tek sarmallı RNA genomu içerir. Genom büyüklüğü ve genetik kompleks yapısı açısından şimdiye kadar saptanan en büyük RNA virüsüdür. Elektron mikroskopunda taç gibi görüldüğü için Latince taç anlamına gelen “corona” adı verilmiştir (Şekil 1). Şimdiye kadar yedi farklı CoV suşunun insanları enfekte ettiği bilinmektedir. İnsanlarda dolaşımda olan HCoV, HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-HKU1 ve HCoV-OC43 suşları genellikle soğuk algınlığı gibi hafif, kendi kendini sınırlayan üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 şiddetli akut solunum sendromuna neden olup, yaşamı tehdit eden hastalıklar oluşturmuşlardır [9,29].



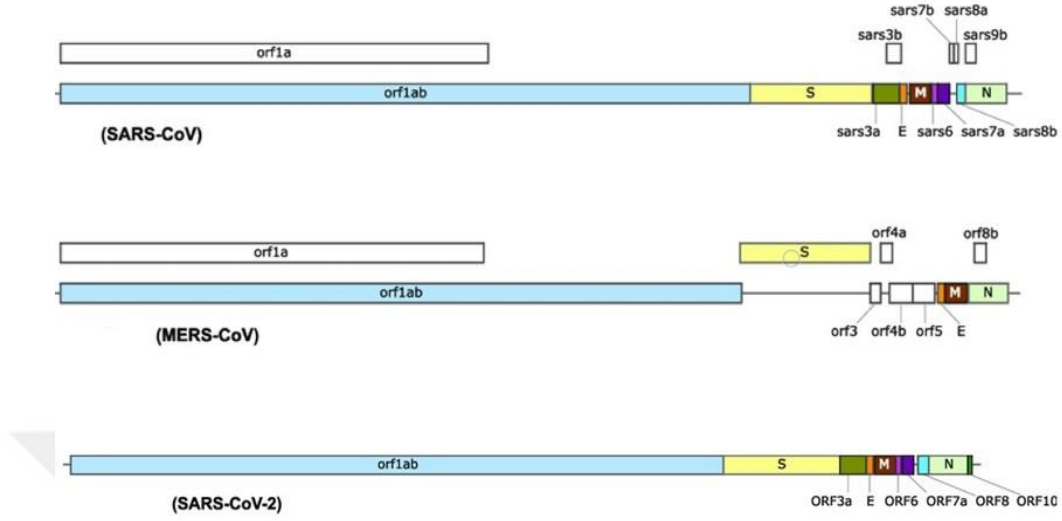
Şekil 1 : SARS-CoV-2'nin moleküler yapısı (30. kaynaktan uyarlanmıştır.)



Şekil 2: SARS-CoV-2 genomu (31. kaynaktan uyarlanmıştır.)

COVID-19 pandemisine neden olan SARS-CoV-2 nin tek-zincirli RNA'sı, 29891 nükleotid içermektedir ve 9860 amino asidi şifrelemektedir. Pozitif sarmallı viral RNA, haberci RNA (mRNA) olarak görev yaparak replikaz / transkriptaz ve viral yapısal proteinlerin translasyonunu gerçekleştirir. RNA dizisinin yaklaşık 2 / 3'ünü Replikaz / transkriptaz genleri ve açık okuma çerçevesi (ORF'ler) bölgeleri, (ORF'ler 16 yapısal olmayan proteini kodlar) oluşturur (Şekil 2). Koronavirüs genomunda yer alan yapısal olmayan proteinler (nsp) RNA transkripsiyonu, protein sentezi ve modifikasyonu gibi çok farklı mekanizmalarda görev almaktadırlar. Kalan 1 / 3'ü ise yapısal proteinleri oluşturan gen bölgelerini kapsar. Bu bölgede yapısal proteinler olarak gruplandırılan, spike proteinini kodlayan S geni, membran proteini kodlayan M

geni, zarf proteini kodlayan E geni, nükleokapsid fosfoproteini kodlayan N geni bulunur [32].



SARS-CoV-2	Orf1ab	S	ORF3a	E	M	ORF6	ORF7a	ORF8	N	ORF10
SARS-CoV	% 86	% 76	% 72	% 94	% 90	% 68	% 85	% 40	% 90	
MERS-CoV	% 50	% 35	-	% 36	% 42	-	-	-	% 48	-

Şekil 3: SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2'nin genom dizi benzerliği (33. kaynaktan uyarlanmıştır.)

SARS-CoV-2'nin tam genom dizi analizi, betakoronavirüse ait olduğunu göstermektedir. Diğer beta koronavirüslerden SARS CoV ile yaklaşık % 79 ve MERS-CoV ile de yaklaşık %50 nükleotit benzerliğine sahiptir (Şekil 3). SARS-CoV-2'nin ORF1ab'daki korunmuş yedi replikaz domaini, SARS-CoV ile % 94,6 oranında benzerdir bu durum bu virüslerin aynı türe ait olduğu anlamına gelmektedir [34].

Wuhan'da salgının başlangıcında tanımlanan referans virüs dizisi (hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019) binlerce mutasyona uğramıştır. SARS-CoV-2 genomu, SARS-CoV veya MERS-CoV'den daha stabil olmasına rağmen, diğer RNA virüslerine kıyasla nispeten yüksek bir dinamik mutasyon oranına (10^{-4}) sahiptir [35].

Küresel SARS-CoV-2 genotiplerinin araştırılması ile yapısal, yapısal olmayan ve yardımcı proteinlerdeki mutasyonlara ek olarak henüz proteine çevrilmemiş genomik bölgelerde de önemli mutasyonlar tespit edilmiştir. Yapısal proteinlerden en sık mutasyona uğrayanlar; S ve N proteinleridir [36].

Belirli ko-mutasyon gözlenen SARS-CoV-2 varyantları, tek mutasyona uğrayanlara kıyasla dünya çapında yaygın hale gelmiştir. NSP3:F106F (3037C>T) mutasyonu ile RdRp:P323L, S:D614G, N:R203K, N:G204R ve ORF3a:Q57H'ın birlikte olduğu varyantlar Rusya, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da baskın olarak tespit edilmiştir [36,37].

Mutasyonlar, COVID-19 enfeksiyonunun bulaşması ve enfeksiyonun seyrini etkileyebilecek önemli faktörler arasındadır [38]. Örneğin, Spike proteininin (S), 614. sırasındaki aspartik asit ("D") amino asidinin yerine glisin ("G") aminoasidinin geçmesiyle D614G mutasyonu gerçekleşmiştir. Bu mutasyon ile virüsün konak hücreye bağlanması kolaylaşarak bulaşıcılığı artmıştır. D614G mutasyonu SARS-CoV-2'nin 16 Şubat 2020'den itibaren Avrupa'da gözlenen mutasyonu olup tüm yeni varyantlarında da (Variant of Interest ve Variant of Concern) tespit edilmiştir [35,39].

COVID-19 enfeksiyonundaki farklı klinik semptomların nedeni olarak, konakçıya ve virüse ait çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Bunlar içinde konağın genetik yapısı ve virüste meydana gelen mutasyonlar önemlidir [35]. DSÖ mutasyonların moleküler sürveyansına yönelik olarak; Aralık 2020' den itibaren, ulusal yetkililerle ve kurumlar ile işbirliği içinde uzman ağlar aracılığıyla, küresel halk sağlığı için risk oluşturan varyantların tanımlanması ve izlenmesine yönelik sistemler kurmuş ve bu sistemleri güçlendirmeye yönelik çalışmalar sürdürmektedir. Mutasyonların moleküler sürveyansı; GISAID, Nextstrain, Avrupa Birliği COVID-19 açık veritabanı, NCBI SARS-CoV-2 kaynağı, Çin

Biyoinformasyon Merkezi gibi farklı veritabanları ve biyoinformatik platformları gibi platformlarla sürdürülmektedir [40,41].

Bu izlemler esnasında, Birleşik Krallık'ta 18 Aralık 2020'de B.1.1.7 varyantı tanımlanmıştır. 18 Aralık 2020'de 501Y.V2 varyantı Güney Afrika'da, P.1 varyantı 11 Ocak 2021'de Brezilya'da bildirilmiştir. Bu üç varyant N501Y mutasyonuna sahipti. Yakın tarihte (Nisan 2021) ise B.1.617.2 Hindistan'da tanımlanmıştır. Yapısal ve davranış değişikliği gösteren ya da bundan kuşulanılan varyantlar ile toplumda bulaştığı bilinen, vaka kümeleri oluşturan ya da başka ülkelerde de saptanan varyantlara “Dikkate alınması gereken varyantlar” (Variant of Interest; VOI), bulaşıcılığı artmış veya COVID-19 epidemiyolojisini olumsuz yönde etkileyebilecek varyantlar ile hastalandırıcılık özelliği artmış ya da klinik tabloda değişikliğe yol açan varyantlar veya halk sağlığı önlemlerinin etkinliğini azaltan ya da mevcut tanı testlerinin, aşı veya ilaçların etkinliğinin azaldığı varyantlar ise “Endişe uyandıran varyantlar” (Variant of Concern; VOC) olarak tanımlanmıştır. Son olarak DSÖ, telaffuzu kolay ve damgalayıcı olmayan etiketleri uygulamak amacıyla, VOI (Variant of Interest) ve VOC (Variant of Concern) olarak sınıflandırma içinde, varyantları alfa'dan kappa ya kadar isimlendirmiştir (Tablo 1 ve Tablo 2) [41,42].

Tablo 1: SARS-CoV-2 endişe uyandıran varyantlar (Variant of Concern; VOC) sınıflandırma tablosu (41. ve 42. Kaynaklardan uyarlanmıştır.)

WHO isimlendirmesi	PANGO isimlendirmesi	GISAID isimlendirmesi	Nextstrain isimlendirmesi	İlk saptandığı yer ve tarih
Alfa	B.1.1.7	GRY (eski adıyla GR/501Y.V1)	20I (V1)	Birleşik Krallık, Eylül-2020
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	Güney Afrika, Mayıs-2020
Gama	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	Brezilya, Kasım-2020
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A	Hindistan, Ekim-2020

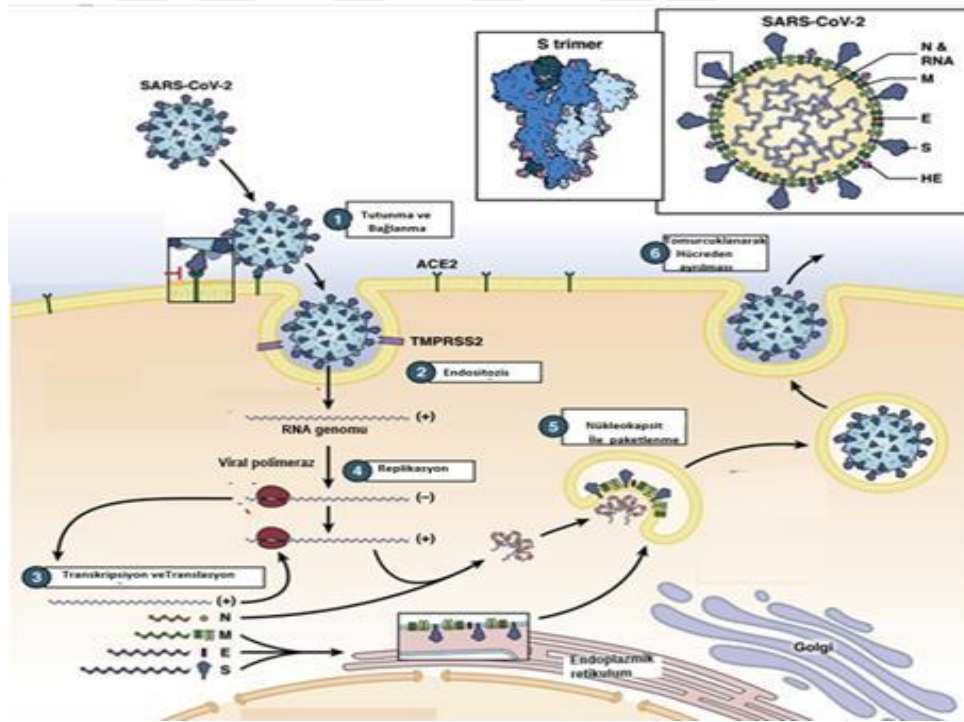
Tablo 2: SARS-CoV-2 dikkate alınması gereken varyantlar (Variant of Interest; VOI) sınıflandırma tablosu (41. ve 42. Kaynaklardan uyarlanmıştır.)

WHO isimlendirmesi	PANGO isimlendirmesi	GISAID isimlendirmesi	Nextstrain isimlendirmesi	İlk saptandığı yer ve tarih
Epsilon	B.1.427/B.1.429	GH/452R.V1	21C	Amerika Birleşik Devletleri, Mart-2020
Zeta	P.2	GR/484K.V2	20B/S.484K	Brezilya, Nisan-2020
eta	B.1.525	G/484K.V3	21D	Birden fazla ülke, Aralık-2020
teta	P.3	GR/1092K.V1	21E	Filipinler, Ocak 2021
Iota	B.1.526	GH/253G.V1	21F	Amerika Birleşik Devletleri, Kasım-2020
Kappa	B.1.617.1	G/452R.V3	21B	Hindistan, Ekim-2020
Lambda	C.37	GR/452Q.V1	20D	Peru, Ağustos-2020

Koronavirüslerin bulaşında, konak hücre etkileşimi ve doku tropizmi için S proteini kilit rol oynamaktadır. SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 benzer olarak konak hücreye S proteinleri ile bağlanmaktadır. Ancak hücreye giriş reseptörleri farklılık göstermektedir. SARS-CoV ACE2, MERS-CoV DPP4 (CD26) ve SARS-CoV-2 ise ACE2 ve CD147 reseptörlerini kullanmaktadır. SARS-CoV-2'nin spike proteininin serbest enerjisi, SARS-CoV' dan çok daha düşük olduğu için ACE2 reseptörüne 10-20 kat daha yüksek afinite ile bağlanmaktadır. Bu da SARS-CoV-2'nin neden daha hızlı yayıldığını açıklamaktadır [43,44].

Virüsün, hücre ile etkileşimi için, S proteininin TMPRSS2 proteaz tarafından S1 ve S2 alt ünitelerine parçalanması gerekmektedir (Şekil-4). S proteini S1 bölgesi içindeki reseptör bağlanma bölgeleri (RBD) aracılığıyla hücre yüzeyinde bulunan ACE-2 ve CD147 reseptörüne bağlanır. S2 alt ünitesi ise membran

füzyonunda ve viral enfektivitede rol oynar. Membran füzyonunun yanı sıra, klatrine bağımlı ve bağımsız endositoz da virüsün hücreye girişine aracılık etmektedir. Virüsün konak hücre zarı füzyonundan sonra, indüklenen yapısal konformasyon değişikliği etkisi ile genomik RNA nükleokapsidden sitoplazma içerisinde ayrılır. Daha sonra viral genom bir mRNA gibi davranır ve 5'-uçlu RNA dizisinin yaklaşık 2 / 3'ü olan ORF'ler 16 yapısal olmayan proteini kodlar. RNA dizisi S, E, M, N proteinlerini kodlar. Yeni oluşturulan yapısal proteinler ve genomik RNA ERGIC (Endoplazmik Retikulum-Golgi Ara Bölme)'de bir araya getirilerek yeni virionlar oluşturulur. Yeni virionlar, ekzozomları kullanarak hücrenin dışına çıkar. Virionlarla birleşmeyen S proteini, enfekte hücrelerden, enfekte olmamış komşu hücrelere virionların geçişini kolaylaştırır. Böylece virüs, antikor yanıtından korunarak organizma içerisinde yayılmaya devam eder [45].



Şekil 4: SARS-CoV-2'nin replikasyonu (46. kaynaktan uyarlanmıştır).

İnfluenza virüsleri, Orthomyxoviridae ailesinde yer alan, 80-120 nm çapında, pleomorfik, küresel yapıda, negatif polariteli, segmentli RNA

virüsleridir. Zarf yapısı üzerinde nöraminidaz (NA) ve hemagglütinin (HA) aktivitesi gösteren iki glikoprotein bulunmaktadır. Bu iki glikoprotein (NA ve HA) yapının kombinasyonları virüsün alt tiplerini belirlemektedir. Virüs solunum yollarından vücuda girdikten sonra virüsün HA proteini, üst ve alt hava yolu epiteline ve alveolar tip II hücrelerde bulunan siyalik asit reseptörüne bağlanarak virionun endositozunu tetikler. Endozomun asit ortamı, M2 iyon kanalını aktive eder, asit ortamda viral ribonükleoprotein kompleksini ayırır ve daha sonra viral replikasyonun gerçekleşeceği konak hücre çekirdeğine viral RNA taşınır. RNA virüsü olmalarına rağmen çekirdekte replike olan viral RNA sitoplazmaya çıkar ve viral yüzey proteinleri, HA ve NA ve diğer viral proteinler ile birlikte plazma membranındaki lipid ile paketlenir ve nöraminidaz tarafından siyalik asit reseptörü aracılığı ile enfekte hücreden çıkar [47].

Yapılarında bulunan, nükleokapsid ve matriks proteinlerine göre A, B, C ve D olmak üzere dört ana tipe ayrılmaktadır. İnfluenza A ve B, C ve D grubundan daha yaygın ve daha ağır hastalığa neden olur. Segmentli genomları nedeniyle farklı antijenik yapıda çok sayıda alt tipler bulunmaktadır. İnfluenza A; HA ve NA aktivitesine sahiptir, genomu 8 segmenlidir. Kuş, insan ve memelileri enfekte etmektedir. İnfluenza A virüsünün 18 HA (H1 – H18) ve 11 NA (N1 – N11) alt tipi tespit edilmiştir [47,48]. İnfluenza B; HA ve NA aktivitesine sahiptir, genomu 8 segmenlidir. Genetik ve antijenik olarak iki farklı soyu B/Victoria/ 2/1987 (Victoria) ve B/Yamagata /16/1988 (Yamagata), 1983'ten itibaren dolaşımını sürdürmektedir [49] . Tip A ve tip B insanlarda mevsimsel salgınlara ve ara sıra pandemilere neden olur. Mutasyon eğilimi nedeniyle, her yıl insan popülasyonunu enfekte etme kabiliyetine sahip farklı türler ortaya çıkar. Bu yeni mutant türlerin ortaya çıkmasını sağlayan iki önemli mekanizma antijenik şift ve antijenik drifttir [50,51].

Parainfluenza virüsü Paramyxoviridae ailesine ait Paramyxovirus cinsi içerisinde yer alan zarflı, 150-200 nm boyutlarında, negatif polariteli tek iplikli RNA virüsüdür. Genomu sırayla altı ortak proteini; nükleokapsid p(NP),

fosfoprotein (P), matriks proteini (M), füzyon glikoprotein (F), hemagglutinin nöraminidaz (HN) glikoprotein ve RNA polimerazı (L) kodlamaktadır. Genetik ve antijenik olarak HPIV-1'den HPIV-4'e kadar numaralandırılan dört ana serotipi mevcuttur. İnsan parainfluenza virüsleri 1 ve 3 Respirovirus cinsine, 2 ve 4 Rubulavirus cinsine üyedir. Klinik belirtiler tipe göre farklılık göstermektedir; HPIV-1 ve HPIV-2, krup ve soğuk algınlığı benzeri semptomlarla ilişkilendirilirken, bazen de nörolojik, renal, romatolojik ve gastrointestinal sistemi etkilemektedir [1]. HPIV-3 sıklıkla bronşiyolit ve pnömoniye neden olur. HPIV-4 enfeksiyonu ise daha hafif seyreder [52,53].

HMPV Paramyxoviridae ailesinin Pneumovirinae alt ailesi içinde yer alan yaklaşık 100 nm çapında, zarflı, negatif polariteli bir RNA virüsüdür. Virüsün RNA genomu 9 farklı proteini kodlayan 8 gen içerir. Metapneumovirüs cinsinde iki alt grup (A ve B) ve dört alt tür (A1, A2, B1 ve B2) tanımlanmıştır. Her iki genotip aynı anda dolaşabilirler, ancak bir epidemi esnasında bir genotip genellikle daha baskındır. Alt grupların sınıflandırılmasında G (bağlanma) ve F (füzyon yüzey glikoproteinlerinin) proteinleri kullanılmaktadır [54,55].

Respiratuvar sinsityal virüs, Pneumoviridae (daha önce Paramyxoviridae olarak sınıflandırılmış) ailesine ait zarflı, tek sarmallı, negatif polariteli bir RNA virüsüdür. Viral genomun boyutu 15.2 kb'dir, 10 gen içerir ve 11 proteini kodlar. Bu proteinler; F ve G zarf yüzey glikoproteinleri, M₁, M₂₋₁ ve M₂₋₂ matriks proteinleri, NS₁ ve NS₂ virion proteinleri, SH proteinleri ve N, D, L nükleotid kapsül proteinleri olarak tanımlanmıştır. RSV'lerin A ve B olmak üzere iki ana antijenik grubu bulunmaktadır. Tipler arasındaki bu farklılık yüzey glikoproteinlerinden kaynaklanmaktadır [47,56].

Adenovirüs, Adenoviridae ailesinin Mastadenovirüs cinsine ait 70 ila 90 nm çapında, ikozahedral simetricali, zarfsız, çift sarmallı DNA virüsüdür. Bu güne kadar, 7 alt grubu (AV-A ila AV-G) ve yaklaşık 100 serotipi tanımlanmıştır.

Tanımlanan serotiplerin en az 52 tanesi insanları enfekte etmektedir. Virion viral DNA genomu ve internal proteinleri içeren bir nükleoprotein kor yapısı ve 12 penton ile düzenlenmiş 240 kapsomerden oluşan ikozahedral şekillidir. Genomu 36 kb büyüklüğünde ve 30-40 protein kodlamaktadır [57].

Rinovirüs, Picornaviridae ailesinin Enterovirüs cinsine ait zarfsız, 30 nm çapında, ikozahedral simetrikli pozitif polariteli RNA virüsüdür. Viral genom, translasyon proteinleri viral olarak şifrelenmiş proteazlar tarafından parçalanmış 11 protein üreten tek bir genden oluşmaktadır. VP1, VP2, VP3 ve VP4, proteinlerinin her biri 60 kopya oluşturarak genomunu çevreleyen ikozahedral viral kapsidi oluşturur. VP1, VP2 ve VP3 proteinleri virüsün antijenik çeşitliliğinden sorumluyken, VP4, RNA'nın kapside tutunmasını sağlar. Ayrıca VP1 virionun, hücre yüzey reseptörlerine bağlanmasından sorumludur. RV-A (80 serotip), RV-B (32 serotip) ve RV-C (55 serotip) olmak üzere üç alt türü ve 150'den fazla serotipi tanımlanmıştır. RV'ler arasında rinovirüs A ve rinovirüs C, rinovirüs B'den daha şiddetli hastalık ve astım alevlenmelerine neden olur [47,58,59].

Enterovirüsler, Picornaviridae ailesinde yer alan 30 nm çapında, pozitif polariteli RNA virüsleridir. Kutanöz, visseral ve nörolojik hastalıklar gibi geniş klinik bulgulara sahip çeşitli hastalıklara neden olurlar. Enterovirüs genomu, 7500 nükleotidlik RNA'dan oluşur [60]. VP1, VP2, VP3 ve VP4 olmak üzere dört yapısal proteine sahiptir. Dört kapsid proteinden birini kodlayan VP1 genel olarak enterovirüs serotiplerini ayırt etmek için kullanılmıştır [61]. Moleküler ve biyolojik özelliklerine göre enterovirüs A, B, C ve D olmak üzere taksonomisinde değişiklik yapılmıştır. Her türün farklı serotipleri vardır. Viral replikasyon, farinks mukozası ve tonsiller lenf dokusunda başlar; virüs daha sonra Peyer plaklarındaki M hücreleri ve bağırsak mukozasındaki enterositleri enfekte eder. Primer viremi ile virüs özgül reseptörleri içeren hedef dokulara yayılır, bu dokularda viral replikasyonun ikinci fazı gerçekleşir, sekonder viremi oluşur ve

semptomlar ortaya çıkar. Enterovirüsler sitopatiktir. İlişkili hastalıkların çoğu, muhtemelen dokuya özgü hücre tahribatından kaynaklanır [47].

Parechovirüsler, Picornaviridae ailesinden zarfsız, genomu yaklaşık 7.3 kb uzunluğunda pozitif polariteli RNA virüsüdür. Hem hayvanlar hem insanlar için patojendir. Virion çapı yaklaşık 22-30 nm'dir ve ikozahedral simetriye sahiptir. Parechovirüslerin 19 serotipi vardır [62].

Parechovirüs enfeksiyonları tüm dünyada yaygındır. Birden fazla parechovirüs genotipi aynı anda insan popülasyonları arasında dolaşımda olabilir. Tip 1-6 arası genel olarak her yerde tespit edilmiş olsa da, diğer türlerin dolaşımı daha sınırlı görünmektedir. Bugüne kadar parechovirüs tip 8, 9 ve 12 Güney Amerika ve Asya'da gastroenteritli çocuklarda tespit edilmiştir. En yaygın olarak tespit edilen Parechovirüs-1 (% 95) ve Parechovirüs-3'tür [63].

Bocavirüs (BoV), Parvoviridae ailesinin Parvovirinae alt ailesi içinde yer alan, 18-26 nm çapında, zarfsız, DNA virüsüdür. Genomu, yaklaşık 5 kb nükleotid (nt) uzunluğundadır ve üç açık okuma çerçevesi (ORF'ler) halinde düzenlenmiştir. ORF1 yapısal olmayan proteini (NS1), ORF2 iki kapsid proteinini (VP1-2) ve ORF3 nükleoproteini (NP1) kodlar [64-66].

İnsan bocavirüs (HBoV) ilk kez 2005 yılında solunum yolu örneklerinde tanımlanmıştır. 2009-2010 yıllarında Bocavirus cinsini oluşturan diğer üç genotip olan BoV-2, BoV-3 ve BoV-4 dışkı örneklerinde tanımlanmıştır [49]. Bu dört (HBoV 1- 4) HBoV türü veya genotipinin sınıflandırmasında iki ana yapısal protein (VP1-2) kullanılmaktadır [67,68].

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Koronavirüsler, tarihte ilk kez, 1937'de, Beaudette & Hudson tarafından tavuklarda solunum sistemi enfeksiyonuna neden olan virüs olarak tanımlanmıştır. Koronavirüslerin insandan insana kolaylıkla bulaşabilen alt tipleri (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV) soğuk algınlığına sebep olmaktadır. Ancak SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 şiddetli akut solunum sendromuna neden olabilir ve yaşamı tehdit eden hastalıklar oluşturabilir [69].

Yüzyılın ilk uluslararası sağlık acil durumu 2003 yılında, SARS enfeksiyonunun tanımlanmasıyla ortaya çıktı. SARS-CoV'un; enfekte kişiden yakın temas, damlacık yolu ve kontamine bir yüzeye veya nesneye dokunulduktan sonra ağız, burun veya gözlere temas ile yayılabileceği bildirilmiştir. SARS-CoV ile enfekte hastaların başlangıçta influenza benzeri tablo ile hastaneye başvurdıkları, hastalığın bunu takiben 5 ila 7 gün sonra öksürük, nefes darlığı ve solunum sıkıntısı ile ölümle sonuçlandığı saptanmıştır [70]. DSÖ, SARS -CoV için R0 değerinin 1,7- 1,9 arasında olduğunu bildirmektedir [71].

Yaklaşık 10 yıl sonra, Eylül 2012'de koronavirüs ailesinden MERS-CoV virüsü ile ikinci bir salgın tanımlandı. MERS-CoV'un, diğer koronavirüsler gibi enfekte bir kişinin solunum sekresyonlarından yayıldığı düşünüldü. Ancak, kesin bulaş yolu tam olarak bilinmemektedir. Klinik tablo SARS'a benzeyen, hastaların yaklaşık üçte birinde ishal ve kusma gibi gastrointestinal semptomlar ile ilerleyen bir hastalık olarak gözlenmiştir. Akut böbrek yetmezliği ise MERS-CoV'un neden olduğu hastalığın en çarpıcı özelliği olarak tanımlanmıştır. DSÖ, MERS için R0 değerinin <1 olduğunu bildirmiştir [71,72].

Aralık 2019'da, Çin'in Hubei Eyaleti'ne bağlı Wuhan kentinde bir deniz ürünleri ve canlı hayvan pazarında çalışan bir grup hastada atipik pnömoni tespit edilmesi ile yeni bir koronavirüs keşfedildi. Yeni virüsün genomunun SARS-CoV genomu ile % 79 sekans homolojisi gösterdiği saptandı. ICTV tarafından SARS-CoV- 2 olarak adlandırılan varyant CoV, insanlarda hastalığa neden olan yedinci CoV olarak tanımlandı. DSÖ, 11 Şubat 2020'de SARS-CoV-2 koronavirüsün neden olduğu hastalığı COVID-19 olarak adlandırıldı. Türkiye'de ilk vaka 10 Mart 2020'de tespit edildi [73,74].

SARS CoV-2 nin bulaşı ilk olarak hayvandan insana, hayvan atıkları yoluyla olduğu düşünülse de, bulaş kaynağının engellenmesine rağmen hastalık sayısındaki artış insan-insan bulaşlarının olduğunu göstermiştir. Solunum damlacıkları (konuşma, öksürme ve hapsirme gibi insan solunum aktiviteleri ile ilgili) ve yakın temas, en olası bulaşma yollarıdır. Ancak bazı vakalarda; fekal-oral, fomit geçişi (bir virüsün bir nesne yoluyla aktarılması), perinatal (intrauterin) bulaş gözlenmiştir. Şu anda bilinmeyen başka yollarla da yayıldığı düşünülmektedir. Halen devam etmekte olan pandemi için DSÖ SARS -CoV-2 için R0 değerini 2-2.5 olarak bildirmektedir [75].

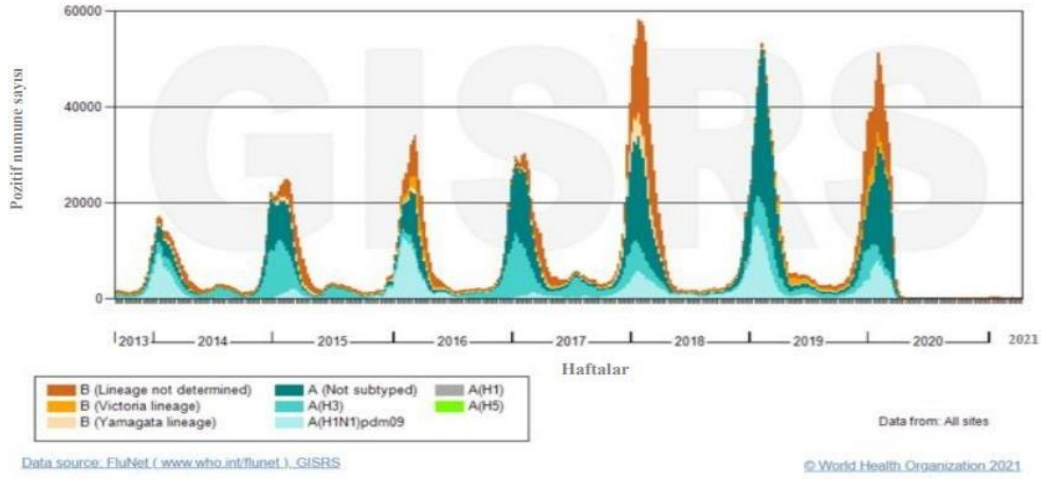
İnfluenza virüsleri tarihte birçok kez pandemik enfeksiyonlara neden olmuştur. Bu pandemilerin en önemli sebepleri; influenza A genomunda gerçekleşen antijenik shift ve antijenik driftlerdir. Şimdiye kadar H1N1, H2N2, H3N2 H5N1, H9N2, H7N7 H7N9 alt tiplerinin de insan enfeksiyonlarına neden olduğu rapor edilmiştir [76]. İnfluenza B; İlk olarak insanlardan izole edilmiş olmasına rağmen son zamanlarda domuzlarda tespit edilmiştir. İnfluenza B virüslerinin konakçısı sınırlı olduğu için mutasyon kapasiteleri de sınırlıdır, bu nedenle pandemiye neden olmaz.

İnfluenza pandemileri, yeni bir virüse karşı bağışıklığı olmayan toplumlarda başlar. İnfluenza virüslerinde pandemiler antijenik shift ile meydana gelir. 1889

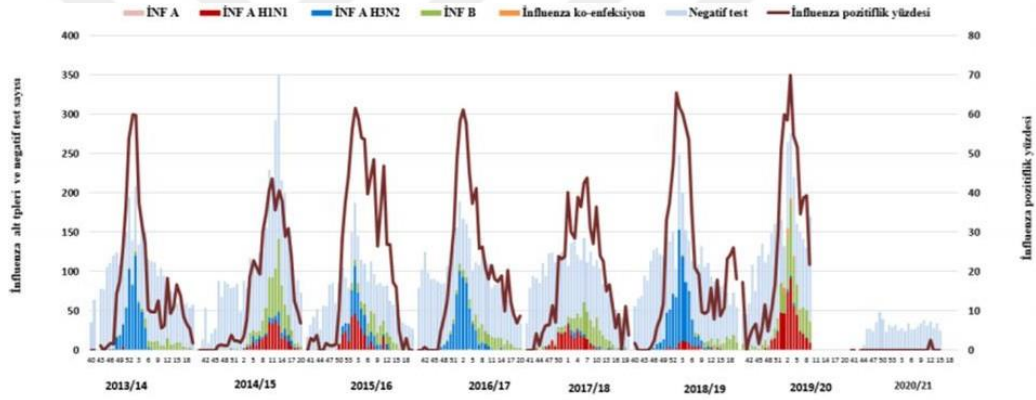
yılında H2N2 Rus influenza virüsü, 1918 yılında H1N1 İspanyol gribi, 1957 yılında H2N2 Asya pandemisi, 1968 yılında H3N2 Hong Kong pandemisi, 1977 yılında H1N1 salgını ve son olarak 2009 yılında H1N1 pandemisi isimleri verilen altı pandemiye sebep olmuştur [77]. Pandemik İnfluenza suşlarına karşı toplumlar bağışıklık kazandıkça, pandemilerin yerini epidemiler alır [77-79]. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre mevsimsel grip, küresel nüfusun yıllık % 5-15'inin etkilemekte ve yılda 3-5 milyon hastaneye yatış ve 250.000 ila 500.000 ölüme neden olmaktadır. Her yıl kış mevsiminde salgınlar nedeniyle dünya genelinde önemli morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır [80].

İnfluenza (grip) klinik olarak ani başlangıçlı, ateş (38 °C ve üzeri), halsizlik, baş ağrısı ve öksürük gibi semptomların görüldüğü bir hastalıktır. Genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır ve etkilenen kişilerin çoğu 3-5 gün içinde iyileşir, ancak öksürük ve halsizlik iki haftaya kadar devam edebilir. Çocuklarda bu duruma kusma ve ishal eşlik edebilir, küçük çocuklarda dikkat edilmesi gereken ek belirti iştahsızlık, huzursuzluk ve uyku halidir. Özellikle gebelerde, 2 yaş altı çocuklarda, yaşlılarda ve risk gruplarında daha ağır klinik semptomlar görülebilir [81].

Dünya genelinde son sekiz grip sezonunda influenza alt tiplerine göre pozitiflik sayıları Şekil 5'de Türkiye'deki son sekiz grip sezonuna ait sentinel ILI sürveyansı kapsamında alınan numunelerde saptanan influenza alt tiplerine ait veriler ise Şekil 6'da gösterilmektedir.



Şekil 5: Son sekiz grip sezonu influenza alt tiplerine göre pozitif numune sayısı, Dünya verileri [21 No'lu kaynaktan alınmıştır].



Şekil 6: Son sekiz grip sezonu Sentinel ILI sürveyansı kapsamında alınan numunelerdeki influenza alt tipleri sayısı ve pozitiflik yüzdesi, Türkiye verileri [21 No'lu kaynaktan alınmıştır].

Parainfluenza virüsü esas olarak insanlar arasında büyük parçacıklı aerosollerle bulaşır. Çocuklar tarafından saçılan yüksek miktarda virüs, 10 saat enfektif kalabilir. Parainfluenza virüsleri mevsimsel solunum yolu enfeksiyonlarının yaygın bir etkenidir [82]. İnsan parainfluenza virüsü; tüm yaş gruplarında üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilidir. Bu enfeksiyonlar sağlıklı bireylerde hafif olabilirken, küçük yaştaki çocuklarda ve bağışıklığı zayıflamış kişilerde daha ciddi solunum yolu hastalıklarına yol açabilir. Enfeksiyonun kapsamı ve hastalığın şiddeti virüsün yerleşim yeri ile ilişkilidir.

Tüm yaş gruplarında soğuk algınlığı, krup, trakeobronşit, bronşiyolit, pnömoniye neden olabilir. HPIV ve diğer solunum yolu virüslerinin koenfeksiyonları sık gözlenmektedir [83].

HPIV3 en yaygın olarak tanımlanan serotiptir (% 52), bunu HPIV1 (% 26), HPIV2 (% 12) ve HPIV4 (% 2) izlemektedir. HPIV-1, HPIV-2 ve HPIV-3, 5 yaşın altındaki çocuklarda akut solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatışların % 2- 17'sinden sorumludur. Yetişkinlerde ise HPIV enfeksiyonu, yüksek oranda (% 75) asemptomatik seyreder. HPIV-4 hakkında yeterli veri bulunmamakla birlikte, HPIV-3'e benzer semptomlara neden olduğu raporlanmıştır [84].

HMPV tüm yaş gruplarında solunum enfeksiyonuna neden olabilir. HMPV, yeni bir paramiksovirüs olarak ilk kez 2001 yılında tanımlanmıştır. 2018 yılında dünya çapında 5 yaşından küçük çocuklarda 14,2 milyon vaka ve 16.100 ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir [85]. HMPV dünya çapında yaygındır ve mevsimsellik göstermektedir. Kışın sonlarında ve ilkbaharın başlarında daha sık görülür. Bir yaşından küçük çocuklarda HMPV, RSV'den sonra solunum yolu enfeksiyonunun en yaygın ikinci nedenidir. 5 yaşında seroprevalans neredeyse % 100'dür. Ancak HMPV enfeksiyonlarının büyük bir kısmı asemptomatik veya hafif olduğu için gerçek insidansını ölçmek veya tahmin etmek zordur. Bulaşı genellikle damlacık yoluyla ve yakın temas ile gözlenir. Bulaştıktan yaklaşık 5 gün sonra salgınlar tespit edilmiştir. HMPV patogenezi RSV'ye benzer ve solunum epitelinde hücre hasarı ve nekroza neden olur [86].

Metapneumovirüs enfeksiyonları klinik olarak diğer solunum yolu virüslerinden ayırt edilemez. Hastaların çoğunda öksürük, burun tıkanıklığı ve dispne, pürülan öksürük, hırıltılı solunum, boğaz ağrısı, ateş, konjunktivit ve otitis media gibi klinik semptomlar gözlenirken daha ağır olgularda pnömoni ve bronşit tablosu oluşabilir. Yetişkinlerin çoğunda HMPV enfeksiyonları hafif ve kendi

kendini sınırlarken, risk gruplarında daha ağır seyrettiği için morbidite ve mortalite oranı artar [87].

RSV virüsünün tek kaynağı insandır. RSV insidansında artış mevsimsel farklılık göstermektedir; genellikle ılıman iklimlerde kış-ilkbahar mevsiminde görülür. RSV, nazal veya oral sekresyonla (kirli eller / yüzey) doğrudan veya dolaylı temas yoluyla bulaşır. Nazofarengeal epitelde inkübasyon süresi, hastanın yaşı, immün sistemin durumu gibi konakçı faktörlere bağlı olarak 2 ila 8 gün arasında değişir. Solunum yolu ile sınırlı bir enfeksiyon oluşturur, viremi oluşturmaz. Solunum yolundaki tıkaç oluşumu özellikle küçük çocukların dar hava yollarını tıkayabilir. Genellikle ateş, öksürük, burun akıntısı ve tıkanıklığı semptomları ile üst solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olur. Daha önce virüs ile karşılaşmamış kişilerde (genellikle bebekler) ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde % 25-40 oranında alt solunum yolu enfeksiyonuna (ASYE) neden olur [88].

RSV, her yıl dünya çapında yaklaşık 33 milyon alt solunum yolu enfeksiyonu ve üç milyon hastaneye yatıştan sorumlu tutulmaktadır. RSV'ye bağlı hastaneye yatışların % 20'si ilk 2 ayda, % 50'si ilk üç ayda ve % 70'i ilk altı ayda gerçekleşmektedir. Her yıl yaklaşık 200.000 çocuk ölümünden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Ölümlerin çoğu kaynakları kısıtlı ülkelerde gerçekleşmektedir [47,88].

Adenovirüs tüm yaş gruplarını etkileyen enfeksiyöz bir patojendir. Teşhis edilen enfeksiyonların % 80'i 4 yaşından küçük çocuklarda görülür. Vakaların büyük çoğunluğunda adenovirüs enfeksiyonları kendi kendini sınırlar, nadiren ciddi hastalığa veya ölüme neden olur. Bununla birlikte, bağışıklık sistemi zayıf olan veya kronik hastalığı olanlarda ciddi enfeksiyon gelişme riski daha yüksektir [89].

Virüs dünya çapında yaygın enfeksiyona neden olur ve mevsimsel dağılım göstermez. Okullar ve kışlalar gibi kalabalık ve yakın temasın çok olduğu ortamlar virüs yayılımını kolaylaştırır. Enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir ve bu durum virüsün toplumda daha kolay yayılmasını sağlar.

Bulaş genellikle damlacık yoluyla, yakın temas veya fekal oral yolla gözlenir. Virüsün göze bulaşı kontamine eller ile olur. Virüs, solunum yolu gastrointestinal sistem ve konjuktivadaki mukoepitelyal hücreleri enfekte ederek direkt hücre hasarına neden olur. Lenfoid dokuda ise latent kalır. En sık enfeksiyon etkeni olan Adenovirüs serotipleri 1-7'dir. Serotip 4 ve 7 genellikle askeri birliklerde salgınlara neden olmaktadır. Çocuklardaki solunum yolu hastalıklarının %5-10'u 1, 2, 5 ve 6 serotipi ile ilişkilidir. Enfekte kişiler aylarca virüs yaymaya devam edebilirler. Hastaneye yatış gerektiren gastroenteritlerin %15'inden sorumludurlar [14].

A, B, C, D, E ve F alt grupları insanlarda enfeksiyonlara neden olmaktadır. Virüs suşunun ait olduğu grup veya serotipin doku tropizmi enfeksiyonu belirlemektedir. Alt gruplardan A ve F'de yer alan serotipler gastrointestinal sistem, B, C ve bazı E'de yer alan serotipler genellikle solunum yolları; diğer B alt grupları (B11, B34, B35) üriner sistemi; D alt grubu ise göz enfeksiyonlarından sorumludur [90].

Rinovirüslerin bulaşı genellikle aerosoller, kontamine eller veya eşyalar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Enfeksiyon, bir enfeksiyöz partikül ile başlayabilir. Hastalığın pik döneminde solunum salgılarının mililitresinde 500-1000 virion bulunmaktadır [58].

Rinovirüsler tüm dünyada yıl boyunca görülür. Ilıman iklimlerde bahar aylarında insidansı artar. Bu durum daha çok okullar ve kreşlerin başlaması gibi

sosyal olaylar ile ilişkilidir. Rinovirüs'lerin optimum üreme ısısının 33 °C olması ve asidik pH'ya duyarlı olması nedeniyle soğuk algınlığının % 50-70'inden sorumludur. Soğuk algınlığı genellikle, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, hapşırık ve baş ağrısı semptomları gösterir. Belirtiler 7 ila 14 gün sürebilir. Nadiren rinovirüsler, kronik solunum yolu hastalığı olanlarda bronşiyolit ve pnömoni dahil olmak üzere çeşitli alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilir [91]. Soğuk algınlığının klinik bulguları karakteristik olduğu için laboratuvar tanısına genellikle ihtiyaç duyulmaz [59].

Enterovirüsler doku tropizmleri ve sitolitik özelliklerine bağlı olarak; üst ve alt solunum yolu hastalıkları, gastroenterit, el-ayak-ağız hastalığı, hepatit, pankreatit, ekzantem, ensefalit, miyokardit, perikardit, felç, aseptik menenjit gibi hastalıklar yaparak çok çeşitli sistemleri etkiler. Enterovirüsler, viral aseptik menenjit için en önemli etken olup, etiyolojik bir ajanın tanımlandığı tüm vakaların yaklaşık % 90'ını oluşturmaktadır [14].

Enterovirüsler, sadece insan patojenidir, dünya çapında yaygındır, en sık yaz aylarında görülür. Enterovirüslerin bulaşı; solunum damlacıkları, fekal-oral ve transplasental yolla gerçekleşir. Her yıl dünya çapında en az 1 milyar kişinin enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Sanitasyonun zayıf olması ve kalabalık ortamlar virüslerin yayılmasını kolaylaştırır [61].

Paralitik hastalığın ortaya çıkmasına neden olduklarından, uzun yıllardır en önemli enterovirüsler Poliovirüsler olarak bilinmektedir. Ancak aşılama programları sayesinde dünyanın birçok bölgesinde neredeyse tamamen eradike edilmiştir. 2000 yılından bu yana bazı ciddi enterovirüs enfeksiyonları Enterovirüs D68 ve Enterovirüs 71 tipleri ile ortaya çıkmıştır. EV-D68 genellikle hafif solunum yolu hastalığına neden olur, ancak bazen şiddetli pnömoni ve bronşit gibi ağır tablolar oluşturabilir [92].

Parechovirüs grubu genellikle iki yaşın altındaki çocuklarda ve bebeklerde enfeksiyonlara neden olur. Tipik bir parekovirüs enfeksiyonu bir enterovirüs enfeksiyonuna benzemektedir. Genellikle asemptomatik seyreder. Parechovirüs-1 sıklıkla küçük çocukları enfekte ederek orta şiddette gastrointestinal sistem ve solunum sisteminde enfeksiyonlara neden olur. Parechovirüs-2 ve 6 gastroenterit etkenidir. Parechovirüs-3 diğer serotiplerden farklı olarak sinir sistemi enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Parechovirus nadiren miyokardit, ensefalit, menenjit ve pnömoni gibi ağır tablolar oluşturabilir [47].

Parechovirus bulaşı fekal-oral, solunum damlacıkları ve nadiren transplasental yol ile gerçekleşir. Enfeksiyöz virüs partikülleri solunum yollarında 1-3 hafta, dışkı da 3-8 hafta boyunca tespit edilebilir. Tüm dünyada yaygındır. Birden fazla genotip aynı anda dolaşımda olabilir. Tip 1-6 arası genel olarak her yerde tespit edilmiş olsa da, diğer türlerin dolaşımı daha sınırlı görölmektedir [93].

HBoV patojenitesi, virüsü çoğaltmadaki zorluklar nedeniyle tam olarak bilinmemektedir. HBoV1, damlacık yoluyla HBoV2, 3 ve 4 ise fekal-oral yolla bulaştığı düşünölmektedir. HBoV dünya çapında yaygındır; bulaş yıl boyu devam eder, ancak kış ve ilkbahar aylarında daha sık görölür. HBoV seroprevalans çalışmalarında antikor pozitifliği, 18-23 aylık çocuklarda % 40, 2 yaşından büyük çocuklarda neredeyse % 100 ve yetişkinlerde % 96 olarak saptanmıştır [67,68].

HBoV1 soğuk algınlığının hafif semptomlarından yaşamı tehdit edebilen şiddetli pnömoni ve bronşiyolite kadar değışen belirtilerle hem üst hem de alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Pnömoni, bronşiyolit, akut orta kulak iltihabı, soğuk algınlığı, rinit ve astım alevlenmelerine neden olur. Öksürük, ateş, hırıltılı solunum ve diyare, HBoV1 solunum yolu enfeksiyonlarının en yaygın klinik belirtileridir [68].

HBoV2, 3 ve 4 başlıca dışkıda saptanır; ancak, HBoV 2, 3 ve 4'ün gastrointestinal enfeksiyonlardaki rolü net değildir. HBoV2 semptomatik ve asemptomatik hastaların % 20'sinde mevcutken, HBoV3 ve HBoV4 için daha düşük prevalans oranları bulunmuştur [64]. HBoV'ler viremi veya sistemik enfeksiyonlara neden olur. HBoV enfeksiyonu; yüksek oranda insan rinovirüsü, adenovirüs, norovirüs, rotavirüs gibi diğer viral ve bakteriyel solunum ve gastroenterit patojenlerine koenfeksiyon şeklinde eşlik etmektedir. Özellikle, solunum yolu enfeksiyonlarında bu oran yaklaşık % 83'tür [65].

2.1.3. MİKROBİYOLOJİK TANI

Respiratuvar virüslerin mikrobiyolojik tanısı, enfeksiyon yönetiminin önemli bir parçasıdır. Solunum yolu virüslerinin tanısı için; konvansiyonel hücre kültürü, hızlı hücre kültüründe virüs izolasyonu, antikor tespiti için serolojik testler, antijen testleri (enzim immunoassay, immunfloresan test) ve nükleik asit tanı testleri kullanılır [94].

Viral solunum yolu enfeksiyonlarının çoğunun tanısında hücre kültüründe virüs izolasyonu mükemmel özgüllüğüne bağlı olarak altın standart olarak kabul edilmektedir. Yaygın respiratuvar virüslerin tespiti için primer, diploid ve devamlı hücre kültürleri kombine kullanılır. Ancak, viral kültür zaman alıcıdır. Ayrıca bazı virüslerin kültürü yapılamaz veya rutin kültür işlemleri henüz mevcut değildir. Özel donanımlı laboratuvarlar ve deneyimli personel gerektirir [11].

Önemli respiratuvar viruslerin tespiti için direkt immunfloresan assay (DFA) ve enzim immunoassay (EIA) gibi hızlı viral antijen testlerinin kullanımı ile zamanında sonuç verilebilir. Ancak bu testlerde duyarlılık ve özgüllük genellikle düşüktür. Yüksek özgüllük ve düşük duyarlılığa sahip hızlı antijen testlerinin kullanımları, solunum yolu virüs enfeksiyonlarının prevalansının

yüksek olduğu durumlarda güvenilirdir. Serolojik testler ise öncelikle epidemiyolojik çalışmalar için kullanılır ve viral solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında yeri sınırlıdır [95].

Moleküler tanı testlerindeki teknolojik ilerlemeler tanısal viroloji alanında bir devrim başlatmıştır. Viral solunum yolu enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı için PZR ve real time PZR gibi moleküler yöntemler; yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermesi, sonuçların kısa sürede alınması, kültürü zor veya üremesi yavaş olan virüsleri saptayabilmesi nedeniyle hücre kültürü gibi konvansiyonel metodlara göre çok daha yaygın kullanılmaktadır [96].

Moleküler metodların kullanımı ile viral etkenlerin tanımlanması ve epidemiyolojik verilerin elde edilmesi kolaylaşmıştır. Günümüzde artan sayıda solunum yolu virüslerinin tanısı için tek bir testte birden fazla virüsün aynı anda tespit edilebildiği birçok multipleks PZR testi geliştirilmiştir [97]. Moleküler yöntemler özellikle çoklu formatlarda uygulandıklarında etkenin saptanması için önemli bir tanısal araç olarak kullanılmaktadır. Bu gibi testler ile tanı koyabilme kabiliyetinin %90'a varan oranlarda arttığı gösterilmiştir. Multipleks PZR gibi birden fazla etkenin aynı anda bakılmasını sağlayabilen teknolojiler ile erişkinlerde virüslerin neden olduğu solunum yolları enfeksiyonlarının etiyojisi daha anlaşılabilir hâle gelmiş olsa da özellikle örnek alımı ve test formatlarının epidemiyolojik ve klinik veriler ile belirlenmesi gerekmektedir [11].

Multipleks PZR tabanlı sendromik paneller, FDA tarafından ilk kez 2008 yılında solunum yolu patojenlerinin tespiti için onaylanmıştır. İlk üretilen sendromik panellerde; İnfluenza A/B, PIV, HRV, AV, RSV ve HMPV dahil olmak üzere yaygın dolaşımdaki virüsler hedef alınmıştır [98,99].

Bu multipleks testler devrim niteliğindedir ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının belirli enfeksiyonları hızlı bir şekilde teşhis etmesine ve dolayısıyla klinik yönetim kararlarının zamanında alınmasına olanak tanımaktadır. Panel bileşimleri üreticiler arasında farklılık gösterse de, genel olarak benzer etkenlerin araştırılmasına imkan vermektedir [95].

Multipleks PZR'ın; klasik yöntemlerle tespit edilemeyen virüsleri de saptayabildiği, klasik yöntemlere göre daha kısa sürede sonuç verdiği, örnek kalitesinden etkilenmediği, duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olduğu, aynı anda birden fazla örnek çalışılabildiği için iş yükünü de azalttığı saptanmıştır. Bu nedenle multipleks PZR yönteminin rutin kullanımda daha uygun yöntem olduğu belirtilmiştir [94,95,99].

Örneğin, Kuşkucu M. A. ve ark.'larının yaptığı 8 yıllık bir prevalans çalışmasında akut solunum yolu enfeksiyonu yakınmaları ile hastaneye başvuran kişilerde solunum yolu viral etkenlerinin sıklığı ile mevsimsel dağılımları Multipleks PZR metodu ile irdelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, örneklerin %51,78 en az bir viral etken saptanırken, %7,23 çoklu etken saptanmıştır [100]. Ülkemizde pandemi dönemimde yapılan bir başka çalışmaya göre incelenen 756 solunum yolu numunesinin %12,8'inde SARS-CoV-2 , %19'unda diğer solunum yolu viral etkenleri pozitif saptanmıştır [101]. SARS-CoV-2 pozitif olarak bulunan örneklerden %14,4'ünün diğer solunum yolu viral etkenlerinin en az biri ile birlikte pozitif olduğu tespit edilmiştir. Lansbury ve ark. Ocak 2020- Nisan 2020 arasında yaptıkları çalışmaya göre; SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların başka bir solunum yolu virüsü ile koenfeksiyonunun %3 olduğunu bildirilmiştir. Çalışmalarda pandemi öncesi ve sonrasında da, akut solunum yolu enfeksiyonu yakınmaları ile başvuran hasta örneklerinin çoğunda viral etken saptanıp, bazı çalışmalarda da çoklu etken tespit edilmiştir. Tüm çalışmalar solunum yolu viral etkenlerinin saptanmasında kullanılan multipleks PZR metodunun, klinik olarak ayırt edilemeyen viral etkenlerin tespiti açısından önemli olduğunu göstermiştir [102].

COVID-19'un semptom ve bulgularının, pnömoni ile seyreden diğer viral enfeksiyonlardan ayırt edici nitelikte olmaması, ayrıca hastalığın etkin bir tedavisinin veya aşısının bulunmaması nedeniyle, ulaşabilir olan tanı testleri pandeminin kontrolünde çok büyük önem taşımaktadır. Zamanında ve doğru uygulanan COVID-19 tanı testleri, salgının ve hasta yönetiminin önemli parçasıdır [103].

DSÖ'nün yayınladığı rehberde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanısında doğrulama için virüsün spesifik bir gen dizilimini çoğaltan nükleik asit temelli polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi önerilmektedir [104]. Bu öneri doğrultusunda Mart 2020 tarihinden itibaren, ülkemizde de tek başına SARS-CoV-2 tespit eden moleküler testler COVID-19 enfeksiyonu tanısında kullanıma girmiştir [105].

Diğer solunum yolu virüslerinin neden olduğu enfeksiyonlar ile COVID-19 enfeksiyonunun benzer klinik semptomlar göstermesi, ayrıca influenza sürveynasının devam etmesi gerekliliği nedeniyle ve laboratuvarların iş yükü de göz önünde bulundurularak SARS-CoV-2 ve diğer solunum yolu virüslerini birlikte saptayabilen Multipleks PZR kitleri geliştirilmiştir. Böylece koenfeksiyonların tespitine de olanak sağlanmıştır [106,107].

Moleküler tanıda sekans analizi; virüs kaynağının belirlenmesinde, virüs genomundaki değişikliklerin tanımlanmasında ve mutasyonların araştırılmasında kullanılmaktadır. Çeşitli viral etkenler ile ilgili moleküler, immünolojik ve aşı geliştirme çalışmaları için dünyanın pek çok bölgesinde virüslerin DNA dizilerinin ortaya çıkarılması için sekans analizi yapılmaktadır [108]. Bir viral genomdaki bazların lineer düzeninin vitro olarak belirlenmesi temeline dayanan "DNA dizileme" olarak da adlandırılan bu yöntemde dizilenecek DNA fragmanları çoğaltılması istenilen bölge veya bölgelere özgü sekansı başlatıcı nitelikteki DNA parçacıkları yardımıyla çoğaltılır. DNA dizileme çalışmaları

özellikle virüsün mutasyonları ve yayılımının izlenmesinde önemlidir. Laboratuvar tanısında kullanılan PZR primer ve prob tasarımının doğru şekilde yapılabilmesi için sekans analizi yapılması gerekmektedir [109].

Nextstrain ve GISAID, SARS-CoV-2 ve İnfluenza vb. patojenlerin genom verilerinin bilimsel ve halk sağlığı yararına kullanılması için kurulmuş olan açık kaynaklı platformlardır. Nextstrain'in amacı SARS-CoV-2 salgının yayılımını anlamak, analizler ve durum raporları sağlamak ve salgına karşı alınan tedbirleri iyileştirmektir. GISAID ise araştırmacılar virüslerin nasıl evrimleştiğini, yayıldığını ve salgın haline geldiğini anlamalarına yardımcı olmak için tüm grip virüs genom dizilerinin, insan virüsleriyle ilişkili verilerin, kuş ve diğer hayvan virüsleri ile ilişkili coğrafi ve türe özgü verilerin uluslararası paylaşımını sağlamaktadır [110,111].

2.1.4. TEDAVİ VE KORUNMA

Solunum yolu virüsleri ile enfekte hastalar için henüz antiviral tedavi mevcut olmasa da, bu virüslerin tespiti ve tanımlanması; ciddi solunum yolu hastalıklarını açıklamaya, tıbbi bakım için rehberlik sağlamaya ve gereksiz antibiyotik tedavisini önlemeye yardımcı olabilir [112]. Viral solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi genellikle destekleyici tedavidir. İmmünsüprese ve ek hastalığı bulunanlarda antiviral tedavilerin kullanımının hastalığın erken evrelerinde daha yararlı olduğu düşünülmektedir.

COVID-19 hasta yönetiminde; evde veya hastaneye yatırılarak izlem kararı verilirken hastanın klinik tablosu, destek tedavisi gereksinimi, ağır hastalık tablosu gelişimi için risk faktörlerinin varlığı, hastanın kendini evde izole edip edemeyeceği, hastanın ve yakınlarının işbirliğine uyup uyamayacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde de kullanılacak etkili bir antiviral ajan henüz bulunmamaktadır. Pandemi döneminde COVID-19'a özgü bir tedavi bulunana kadar, ülkemizde, başta Avrupa ve ABD olmak üzere diğer ülkelerde bu hastalığa karşı antiviral olarak insanlarda daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış, bu endikasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş ve in vitro olarak SARS-CoV-2'ye etkili olduğu belirlenmiş hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçlar önerilmiş ve kullanılmıştır. SARS ve influenza pandemilerinden elde edilen deneyimler ışığında antiviral ilaçların mümkün olduğunca erken başlanması önerilmiştir. Antiviral ilaçların COVID-19'daki etkinliği ve güvenilirliği konusunda çok sayıda çalışma halen devam etmektedir. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavi Rehberi, Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavi Rehberi önerileri doğrultusunda hasta bazlı tedaviler uygulanmaktadır. Son olarak Mayıs 2021'de güncellenen rehberde tanı sonrası hızla favipiravir tedavisine başlanması önerilmektedir. Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonu tedavisi ile ilgili bugün için bilimsel kanıt düzeyi yeterli olan veri bulunmamaktadır. Çocukluk çağında SARS-CoV-2 pozitifliği tespit edilen vakalarda özgün bir tedavi önerisi henüz yoktur [113,114].

SARS-CoV-2 pandemisi nedeniyle tüm dünyada maske, sosyal mesafe önlemlerinin yanı sıra aşı uygulamaları devam etmektedir. Mevcut aşılar; virüsün inaktive edilmesi ile elde edilmiş aşılar, mRNA aşıları, vektör aşıları, protein aşılarıdır [115]. SARS CoV-2 için koruyucu önlemler ve tedavi için kullanılacak ilaç çalışmaları devam etmektedir.

İnfluenza enfeksiyonlarını diğer solunum yolu enfeksiyonlarından ayırt etmek, özgün antiviral tedavisinin olması nedeniyle olgu yönetimi açısından önemlidir [116]. Belirtilerin başlangıcından itibaren 48 saat içinde antiviral tedavinin başlanması ilacın etkinliği için çok önemlidir. Ülkemizde influenza için antiviral tedavi uygulamaları Sağlık Bakanlığı Ulusal Pandemi Planı'nda yer almaktadır [117].

İnfluenza virüsü enfeksiyonunun profilaksisi ve tedavisi için M2 iyon kanalı inhibitörleri (amantadin, rimantadin) ve NA inhibitörleri (oseltamivir, zanamivir) olmak üzere FDA onaylı iki sınıf ilaç vardır [118,119]. Buna ek olarak yeni antiviral ilaçlardan olan NA inhibitörü (peramivir ve laninamivir) ve viral polimeraz inhibitörü [favipiravir (T-705)] bazı ülkelerde insan kullanımı için onaylanmıştır. Bununla birlikte, influenza virüslerinin yüksek mutasyon kapasitesi nedeniyle viral proteinleri hedefleyen antiinfluenza ilaçlara karşı dirençli virüsler sık sık ortaya çıkmaktadır [120].

İnfluenzadan korunmanın en etkili yolu, her yıl aşılanmaktır. DSÖ, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ve CDC her yıl önümüzdeki influenza sezonunda dolaşması beklenen suşlara karşı koruma sağlamak için aşı bileşimini belirlemektedir [121].

Viral solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi genellikle destekleyici tedavidir. Çalışmamızda yer alan diğer solunum yolu virüslerinden, EV veya HPeV enfeksiyonlarının tedavisi için onaylanmış antiviral ilaç yoktur. Araştırmalardan elde edilen sonuçlara göre, immünsüprese ve ek hastalığı bulunanlarda hastalığın erken evrelerinde kullanımı için Pleconaril ve intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi önerilmektedir [59,122,123].

III-

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (04.12.2020 tarih ve 2020/533 sayı) onay alındı.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniği ve COVID-19 polikliniğine Aralık 2020- Nisan 2021 tarihleri arasında başvuran, solunum yolu enfeksiyonu ön tanılı, COVID-19 olası vaka tanımına uyan; 0-18 yaş arasındaki 50 hasta ve 18-90 yaş arasındaki 50 hasta olmak üzere toplam 100 (yüz) hasta dahil edildi. Erişkin hastanın kendisinden ve çocuklar için veli/vasisinden “Katılımcılar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” ile onam alındı.

3.1.1 HASTA ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI

Solunum yolu örnekleri, aynı eküvyon kullanılarak önce boğaz sonra burun deliğinden olmak üzere iki ayrı bölgeden alındı. Hastadan alınan sürüntü örneği Biospeedy vNAT[®] transfer tüpüne konuldu ve üçlü taşıma kabında tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Tüm hastalara ait örnekler üretici firmanın talimatları doğrultusunda çalışılacağı güne kadar uygun koşullarda, -20 °C’de saklandı.

Örnek alımı sırasında Sağlık Bakanlığı tarafından oluşturulan hastaların yaşı, cinsiyeti, vaka tipi (ayaktan/yatan), mevcut semptomları ve risk faktörlerini içeren “2019 Yeni Koronavirüs Enfeksiyonu (COVID-19) Vaka Bilgi Formu” dolduruldu.

3.2. KULLANILAN TEST KİTLERİ VE CİHAZLAR

Çalışmamızda hasta örneklerinde Biospeedy® “Solunum Yolu Virüsleri Multipleks Real-Time PZR Tarama Kiti” (Bioeksen Ar-Ge Teknolojileri Ltd. Şti. İstanbul) kullanılarak multiplex RT qPZR yöntemi ile solunum yolu virüsleri SARS-CoV-2, InfA/B; Inf A H1/H3/H5/H7; HMPV, RSV A/B, HRV; HBoV, HEV, HPeV, AV, HCoV; HKU/NL63/OC43/229E, PIV 1/2/3/4 araştırıldı (Tablo-3).

Multiplex RT qPZR yöntemi için Bio-Rad CFX96/384 Touch Rt-PZR (Bio-Rad Laboratories Inc, Ca, USA) cihazı kullanıldı.

3.2.1. VİRAL GENOMUN EKSTRAKSİYONU

Örnekler -20 °C’den çıkarıldıktan sonra PZR yapılmak üzere oda ısısında çözdürülerek vortekslendi. Nükleik asit ekstraksiyon işlemi üretici firmanın önerileri doğrultusunda viral taşıma besiyeri (VTM)’nde gerçekleşmiş olduğundan ikinci bir ekstraksiyon işlemi yapılmadı.

3.2.2. MULTİPLEKS RT- PZR

1. Amplifikasyonu için reaksiyon karışımı üretici firma tarafından belirtilen sıra ile temiz odada hazırlandı. Soğuk blok üzerinde yapılan işlem esnasında 6 ayrı bileşen içeren oligomikslar her bir hasta için altı farklı kuyucuğa pipetlendi. Her bir plate için (96 kuyucuklu) bir negatif kontrol konularak işlem tamamlandı.

Tablo 3: Solunum Yolu RT-qPZR MX-24T Panel Kit içeriği

Bileşen İsmi	Miktar 100x20 reaksiyon	İçerik/Kullanım amacı
Saklama sıcaklığı -20 °C; Tranfer koşulları +2 / -8 °C		
2x Prime Script Mix	7 x 1250 µL 1 x 500 µL	DNA polimeraz, dNTP mikst, Ters transkriptaz enzim, Ribonükleaz inhibitör ve reaksiyon tamponu karışımı
CVD19/FLU Oligo Mix	1 x 500 µL	SARS CoV-2 N (Nükleokapsit geni) FAM
		IC; internal Kontrol,(İnsan RNase P geni) (HEX)
		Influenza B (ROX)
		Influenza A (Cy5)
COR Oligo Mix	1 x 500 µL	İnsan Corona 229E (FAM)
		İnsan Corona OC43 (HEX)
		İnsan Corona NL63 (ROX)
		İnsan Corona HKU1 (Cy5)
PAR Oligo Mix	1 x 500 µL	Parainfluenza 1 (FAM)
		Parainfluenza 2 (HEX)
		Parainfluenza 3 (ROX)
		Parainfluenza 4 (Cy5)
MRE Oligo Mix	1 x 500 µL	İnsan Metapneumovirüs (HMPV) (FAM)
		Enterovirüs/Rhinovirüs (HEX)
		Rhinovirüs /Enterovirüs (Cy5)
BPA Oligo Mix	1 x 500 µL	İnsan Bocavirüs (HBoV) (FAM)
		İnsan Parechovirüs (HPeV) (ROX)
		Adenovirüs (AV) (Cy5)
RSV Oligo Mix	1 x 500 µL	Respiratuvar Sinsityal Virüs A/B (ROX)
Saklama sıcaklığı -20 °C ; Tranfer koşulları +2-8 °C		
NTC	2 x 1000 µL	No Template (Negatif) Kontrol Kontaminasyon kontrolü amacıyla, her işletimde test ediniz.
PC-CVD19/FLU	1 x 200 µL	Pozitif kontrol: Sentetik SARS CoV-2, Influenza A/B, İnsan RNase P genom bölgesi Reaktif stabilite kontrolü amacıyla, her işletimde test ediniz
PC-COR	1 x 200 µL	Pozitif kontrol: Sentetik corona 229E /OC43/ NL63/ HKU1 genomu fragmanı Reaktif stabilite kontrolü amacıyla, her işletimde test ediniz
PC-PAR	1 x 200 µL	Pozitif kontrol: Sentetik Parainfluenza1/2/3/4 genomu fragmanı Reaktif stabilite kontrolü amacıyla, her işletimde test ediniz
PC-MRE	1 x 200 µL	Pozitif kontrol: Sentetik Metapneumovirüs, Enterovirüs, Rhinovirüs genomu fragmanı Reaktif stabilite kontrolü amacıyla, her işletimde test ediniz
PC-BPA	1 x 200 µL	Pozitif kontrol: Sentetik Bocavirüs, Parechovirüs, Adenovirüs genomu fragmanı Reaktif stabilite kontrolü amacıyla, her işletimde test ediniz
PC-RSV	1 x 200 µL	Pozitif kontrol: Sentetik Respiratuvar Sinsityal Virüs A/B genomu fragmanı Reaktif stabilite kontrolü amacıyla, her işletimde test ediniz
*PC tüplerinde Oligo Mikst ve plasmid hazır bulunmaktadır. PZR reaksiyonuna 10 µL eklenir ve 2x Prime Script mix (10 µL) ile birleştirilir.		

2. Miks hazırlama sonrası, kirli odada, kabin içerisinde hasta numuneleri reaksiyon karışımına eklenerek toplam 20 µL reaksiyon hacmi tamamlandı. Plate, kapatici ile kapatılıp, Bio-Rad CFX96/384 Touch Rt-PZR cihazına yerleştirildi. Amplifikasyon için reaksiyon karışımı ve PZR aşamaları Tablo 4'te verildi.

Tablo 4: Amplifikasyon için reaksiyon karışımı ve PZR aşamaları

Reaksiyon kurulumu			qPZR Programı		
Bileşen	Miktar/Reaksiyon		Döngü Sayısı	Sıcaklık	Süre
	Hedef	PC	1	52 °C	5 dk
2x Prime Script Mix	10µl	10 µl	1	95 °C	10 sn
Hedef Oligo Mix	5 µl	-	40	95 °C	1 sn
Kalıp Nükleik Asit	5 µl	-		95 °C	1 sn
Hedef PC	-	10 µl		55 °C	1 sn
Toplam Reaksiyon Hacmi	20 µl	20 µl		FAM/HEX/ROX/Cy5 Okuma Green/Yellow/Orange/Red Okuma	

3.2.3. SONUÇLARIN YORUMLANMASI

Threshold seviyesi Biorad CFX 96 için 200 RFU için auto-treshold olarak ayarlandı. FAM/HEX/ROX/Cy5 (Green/Yellow/Orange/Red) kanallarında elde edilen çoğalma eğrilerinin şekli incelendi. Sigmoidal olmayan eğriler negatif olarak kaydedildi. Eşik döngü sayısı (Cq) hesaplandı. Bir örneğe cihaz tarafından Cq değeri atanmamış veya Cq değeri atanmış ama eğri sigmoidal değilse, sonuç negatif olarak kaydedildi. Cq <38 ve sigmoidal eğri oluşmuş ise pozitif olarak sonuçlar kaydedildi ve analiz sonucu Tablo 5’de yer alan üretici firma kit içeriğinde bulunan değerlendirme tablosuna göre yorumlandı.

Tablo 5: PZR sonuçlarının yorumlanması

Template	NA İzolatı		Pozitif Kontrol		Negatif Kontrol		Yorum
Hedef	Hedef	IC	Hedef	IC	Hedef	IC	
Durum 1	Poz	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	Hedef Pozitif
Durum 2	Poz	Poz	Neg	Neg	Neg	Neg	Hedef Pozitif: Örnek pozitif sonuç verdiği için kitin çalıştığı sonucuna varılır, hasta sonucu rapor edilir. Pozitif kontrolde sorunun devam etmesi durumunda, üretici ile irtibata geçip, yeni bir pozitif kontrol talep edilir.
Durum 3	Poz	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	Hedef Pozitif
Durum 4	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Neg	Hedef Negatif
Durum 5	Poz	Poz	Poz	Poz	Poz	Neg	Kontaminasyon Problemi: Uyarılar bölümündeki hususlara dikkat edilerek deney tekrarlanır.
Durum 6	Neg	Poz	Poz	Poz	Poz	Neg	Hedef Negatif: Hedef negatif çıktığı için kontaminasyon problemi yoktur. Kit içeriği ile birlikte sağlanan ve negatif kontrol örneğine eklenen NTC kontamine olmuş olabilir. Sorunun devam etmesi durumunda, üretici ile irtibata geçip, yeni bir negatif kontrol talep edilir.
Durum 7	Neg	Neg	Poz	Poz	Neg	Neg	Örneklem/Ekstraksiyon/İnhibisyon Problemi:Nükleik asit izolatu 1/10 seyreltilip, deney tekrarlanır. Seyreltilen örnek HEX kanalında pozitif sonuç vermezse yeni örnek istenir.
Durum 8	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Reaktif Problemi: Üretici ile irtibata geçilerek, reaktifler yenilenir ve reaksiyon tekrarlanır.
Durum 9	Neg	Poz	Poz	Poz	Neg	Poz	Eğer negatif kontrol reaksiyonundaki IC Cq değeri, NA izolatından elde edilen IC Cq değerinden 3 döngü veya daha yüksekse, sonuç değerlendirilir, negatif olarak rapor edilir. Aksi takdirde, örneklem/ekstraksiyon/inhibisyon problemi sonucuna varılır.
Durum 10	Poz	Poz	Poz	Poz	Neg	Poz	Hedef Pozitif: Negatif kontrolde hedef negatif, NA izolatında hedef pozitif olduğu için, IC'deki kontaminasyon göz önüne alınmadan, örnek pozitif olarak rapor edilir.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz, “IBM SPSS Statistics 20” programı kullanılarak yapıldı. Sonuçların analizi “Fisher exact testi” ve “Ki-kare” yöntemiyle yapılarak $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV-

BULGULAR

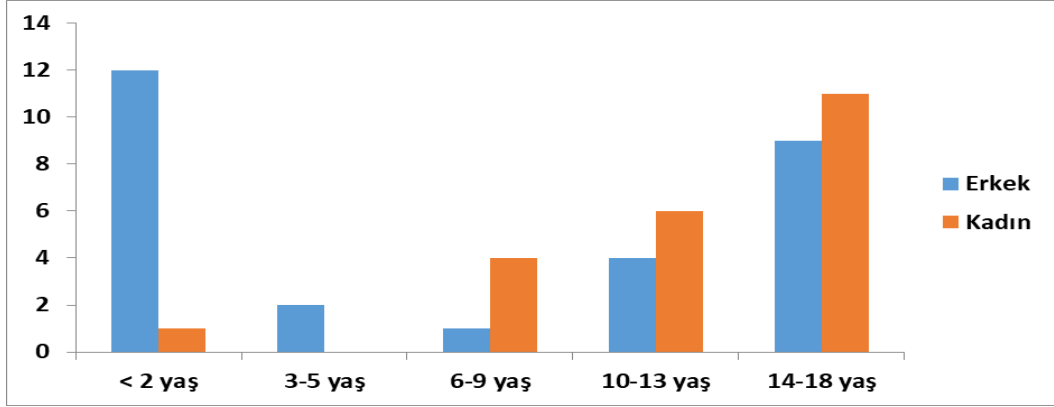
Bu çalışmaya Aralık 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine veya COVID-19 polikliniğine başvuran, solunum yolu enfeksiyonu ön tanılı, ateş, kırgınlık, miyalji, boğaz ağrısı, öksürük, solunum sıkıntısı, ishal semptomları olan, 100 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan alınan solunum yolu sürüntü örneklerinde; SARS-CoV-2, İnfluenza A/B; İnfluenza A H1/H3/H5/H7; HMPV, RSV A/B, HRV; HBoV, HEV, HPeV, AV, HCoV; HKU/NL63/OC43/229E, PIV 1/2/3/4 etkenleri Multipleks PZR ile araştırılmıştır.

Çocuk hastalardan alınan 50 örneğin 30'u poliklinik, 20'si çeşitli servislerde yatan hastalara aittir. Erişkin hastalardan alınan 50 örneğin tamamı poliklinik hastalarından oluşmaktadır. Çocuk hastaların 22'si(% 44) kadın, 28'i (% 56) erkek iken, erişkin hastaların 27'si (% 54) kadın, 23'ü (% 46) erkekti (Tablo 6). Çocuk hastalarda yaş aralığı 1-18 yaş, yaş ortalaması 9,6 iken erişkin hastalarda ise yaş aralığı 19-90 yaş olup, yaş ortalaması 41,18 dir.

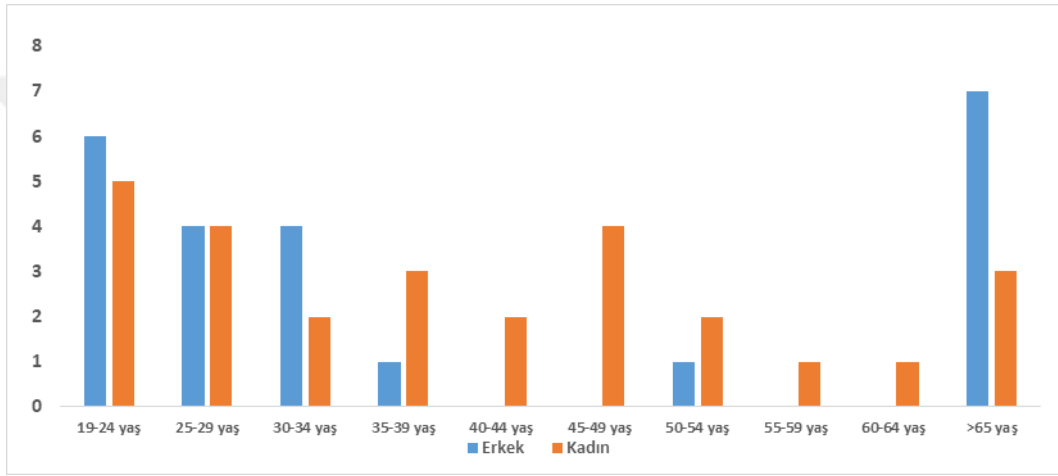
Tablo 6: Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı

	Çocuk Sayı (%)	Erişkin Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
Kadın	22 (44)	27 (54)	49 (49)
Erkek	28 (56)	23 (46)	51 (51)
Toplam	50	50	100

Çocuk hastaların ve erişkin hastaların yaş gruplarına göre dağılımları sırasıyla Şekil 7 ve Şekil 8'da gösterilmiştir.



Şekil 7: Çocuk hastalara ait yaş gruplarının cinsiyete göre dağılımı



Şekil 8: Erişkin hastalara ait yaş gruplarının cinsiyete göre dağılımı

Çalışma grubunda yer alan hastaların semptom ve klinik bulguları değerlendirildiğinde; çocuk hasta grubunda en sık görülen semptom ateş öyküsü/ateştir. Erişkin hasta grubunda ise en sık görülen belirti kırgınlık olup bunu boğaz ağrısı, öksürük ve baş ağrısı takip etmiştir (Tablo 7).

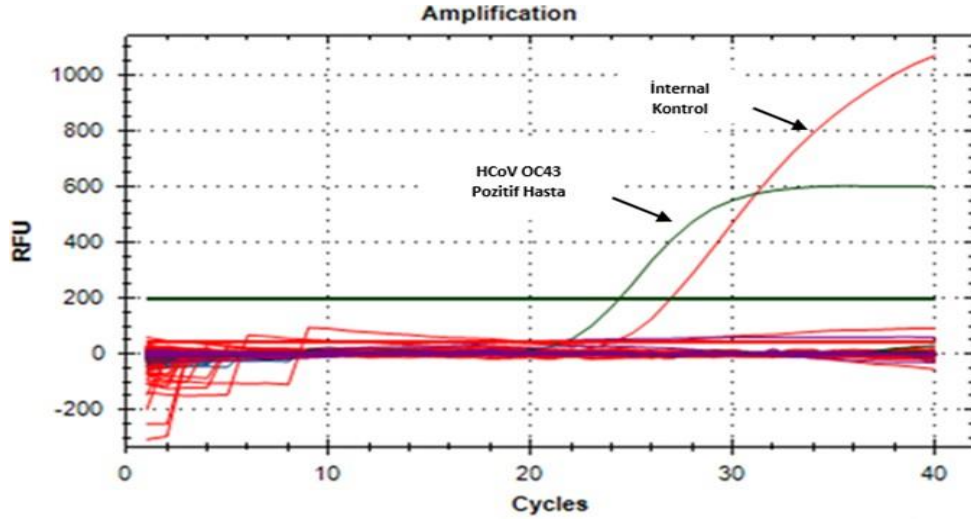
Tablo 7: Çocuk ve erişkin hastalarda görülen semptom ve klinik bulguları

Semptomlar	Çocuk		Erişkin		P değeri ($<0,05$)
	Sayı	(%)*	Sayı	(%)*	
Ateş /Ateş Öyküsü	18	36	7	14	0,0110
Öksürük	7	14	24	48	0,0002
Solunum Sıkıntısı	3	6	12	24	0,0117
Boğaz Ağrısı	7	14	27	54	-
Kırgınlık	15	30	28	56	-
Baş Ağrısı	5	10	17	34	-
Kusma	7	14	2	4	0,0806
İshal	5	10	5	10	1
Miyalji	4	8	12	24	-
Karın Ağrısı	8	16	6	12	-

*Aynı anda birden fazla şikayet mevcuttur.

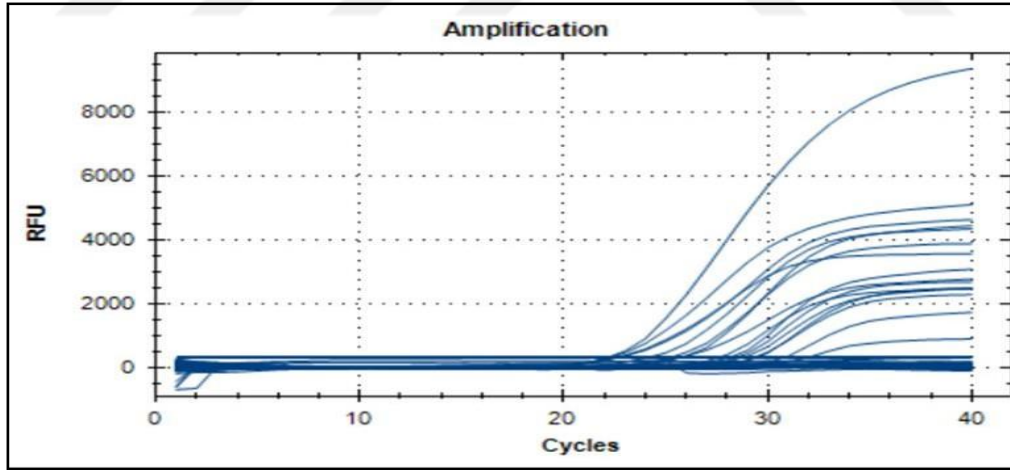
Öksürük, solunum sıkıntısı, ateş / ateş öyküsü klinik belirtileri erişkinlerde çocuk hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek oranda saptanmıştır. ($p<0.05$).

Çocuk hastalardan alınan 50 örneğin ikisi (%4) SARS-CoV-2 pozitif olarak saptanmıştır. Yaşları 11 ve 15 olan bu hastanın ikisi de kadındır. Bu iki hastaya ait semptomlar; ateş, öksürük ve kırgınlık iken ikisinde de COVID-19 temas öyküsü bildirilmemiştir. Çocuk hastalardan birinde HCoV OC43 pozitif saptanmıştır (Şekil 9). Bu hastaya ait semptomlar ise ateş öyküsü ve öksürük olarak bildirilmiştir. Çocuklarda yalnız iki hastada SARS-CoV-2 nin pozitif olması nedeniyle pozitiflik ile semptomlar ve epidemiyolojik özellikler arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. Araştırmaya dahil edilen çocuk hastalarda, İnfluenza A/B; İnfluenza A H1/H3/H5/H7; HMPV, RSV A / B, HRV; HBoV, HEV, HPeV, AV, HCoV; HKU/NL63 /229E, PIV 1/2/3/4 virüsleri tespit edilememiştir.



Şekil 9: İnsan Koronavirüs (HCoV) OC43 örneğine ait Real Time PZR görüntüsü

Erişkin hasta grubunda ise 14 (% 28) örnek SARS-CoV-2 pozitif olarak tespit edilmiştir. On dört hastanın sekizi kadın, altısı erkektir. Hastaların dördünün yaşı >65 iken onu <65'tir. Erişkin hastalarda SARS-CoV-2 haricinde diğer solunum yolu virüsleri saptanamamıştır. Pozitif örneklere ait Real Time PZR görüntüsü Şekil 10'de gösterilmiştir.



Şekil 10: SARS-CoV-2 örneklerine ait Real Time PZR görüntüleri.

Erişkin hastalarda semptomlar değerlendirildiğinde; öksürük semptomu SARS-CoV-2 pozitif hastalarda negatif hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek oranda tespit edilmiştir ($p<0.05$). Diğer semptomlarda pozitif ve negatif hastalar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (Tablo 8).

Tablo 8: SARS-CoV-2 pozitif ve negatif çıkan erişkin hastalarda bazı değişkenlere göre sonuçların değerlendirilmesi

Değişken		Pozitif		Negatif		P değeri ($<0,05$)
		n	%	n	%	
Ateş ve Ateş Öyküsü	Evet Hayır	1 13	2 26	10 39	20 78	0.249
Öksürük	Evet Hayır	10 4	20 8	14 22	28 44	0.038*
Solunum Sıkıntısı	Evet Hayır	4 10	8 20	8 28	16 56	0,636
Boğaz Ağrısı	Evet Hayır	10 4	20 8	17 19	34 38	0,123
Kırgınlık	Evet Hayır	10 4	20 8	18 18	36 36	0,170
Baş Ağrısı	Evet Hayır	4 10	8 20	13 23	26 46	0,613
Kusma	Evet Hayır	1 13	2 26	1 35	2 70	0,479
İshal	Evet Hayır	2 12	4 24	3 33	6 66	0,528
Miyalji	Evet Hayır	5 9	10 18	7 29	14 58	0,226
Karın Ağrısı	Evet Hayır	0 14	0 28	6 30	12 60	0,123

*Fisher testine göre $p<0.05$

Viral solunum yolu enfeksiyonları yaygın olmaları, insanlar arasında kolay bulaşmaları, yüksek morbidite ve mortalite özellikleri nedeniyle tüm dünyada önemli halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde solunum yolu viral enfeksiyonlarına bağlı ölümler ender gözlenmesine rağmen, gelişmekte olan ülkelere her yıl beş yaşı altındaki beş milyondan fazla çocuğun bu enfeksiyonlar nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmektedir [124].

İnfluenza virüsü, AV, HMPV, RSV, HRV, PIV, HBoV ve HCoV solunum yolunu enfekte eden virüsler arasında öncelikli sırada yer alan etkenlerdir. İnfluenza, PIV, MPV ve RSV'nin epidemik; AV, HCoV ve HRV'nin endemik enfeksiyonlara neden olduğu bildirilmektedir. Epidemik özellik gösteren virüslerin, pandemi oluşturma potansiyeline bağlı olarak ulusal ve uluslararası düzeyde izlenmesi önemlidir. DSÖ, küresel çapta sürveyans sistemleri ile hastalık eğilimlerini izleyerek salgınları tespit etmeyi amaçlamaktadır. Pandemi potansiyeli olan solunum yolu virüsleri içinde en yaygın ve küresel olarak izlemi yapılan virüs influenza virüsüdür. ILI ve SARI olarak adlandırılan sendromlar, ulusal ve uluslararası sürveyans sistemleri ile mevsimsel olarak haftalık raporlanmaktadır. İnfluenza virüslerinin pandemik potansiyeli nedeniyle bu sürveyans sistemleri, influenza benzeri hastalık yapan ve/veya ağır seyirli akut solunum yolu enfeksiyonu hastalığına neden olabilecek etkenleri birlikte izlemektedir [124-126].

2003 yılı Şubat ayında ILI sürveyans sistemi kapsamında Çin'in Guangdong Eyaletindeki atipik pnömoni vakalarında artış tespit edilmiştir. Mart ayında atipik pnömoniye neden olan etken SARS-CoV olarak tanımlanmıştır. DSÖ 13 Mart 2003 tarihinde küresel alarm vermiş ve 21. yüzyılın ilk pandemisini ilan etmiştir [127]. 2004 yılından sonra SARS'a bağlı olgu bildirimi olmamıştır ve pandemi sonlanmış olarak kabul edilmiştir [128].

Kısa süreli bir salgına neden olan SARS'ın ortadan kaybolmasının ardından ikinci koronavirüs salgınına neden olan MERS-CoV ilk defa 2012 yılında Suudi Arabistan'da saptanmıştır. Suudi Arabistan'daki MERS-CoV enfeksiyonlarının, küresel vakaların %85'ini oluşturduğu bildirilmiştir. MERS virüsüne ilişkin çalışmalar özellikle hacı adaylarında yapılmış, MERS virüsü ile birlikte diğer solunum yolu virüsleri de araştırılmıştır. Farklı ülkelerde hacı adaylarında yapılan çeşitli çalışmalarda birçok solunum yolu virüsü eş zamanlı olarak tespit edilirken, bu çalışmalarda MERS virüsü saptanmamıştır [129,130].

SARS-CoV-2 pandemisinde de SARS-CoV ve MERS-CoV pandemilerinde olduğu gibi olağan dışı vaka ve vaka kümelerinin tespiti küresel olarak yapılan ILI ve SARI sürveyans sistemleri ile olmuştur. 2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde sebebi bilinmeyen pnömoni vakalarının kümelenmesi üzerine DSÖ'nün Çin Ülke Ofisi 31 Aralık 2019 tarihinde ilk bildirimini yapmıştır [125]. Kong WH ve ark'larının Ekim 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında Wuhan'da yaptıkları çalışmada ILI sendromu görülen 640 hastadan alınan örnekler içinde dokuz hasta örneğinde SARS-CoV-2 RNA pozitif bulunmuştur. Tüm yaş gruplarında ILI vakalarının sayısının Aralık başından itibaren çarpıcı bir şekilde arttığını ve 2020 yılı başlarında zirveye ulaştığını bildirmişlerdir. Özellikle 5-14 yaş grubunda ILI oranı bu dönemde 24 kattan fazla artmıştır. Yıllara göre değerlendirildiğinde ise 2019-2020 kışına ait ILI verilerinin önceki yıllara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. ILI'nin klinik görünümü tanımlanan hafif /orta tip COVID-19 ile örtüşmekte olduğundan vakaların doğrulanması gerektiğine de dikkat çekilmiştir [131].

Solunum yolu enfeksiyonu ön tanıli hastalarda COVID-19'un semptomları spesifik olmamakla birlikte; COVID-19 enfeksiyonu asemptomatik seyredebileceği gibi, hafif seyirli solunum yolu enfeksiyonundan, pnömoni, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu ve hatta ölümü kapsayan oldukça geniş bir klinik spektruma sahiptir. Chaolin ve ark'larının Aralık 2019- Ocak 2020 tarihleri arasında Wuhan'da yaptıkları çalışmada 41 SARS-CoV-2 pozitif hastanın %49'u

25-49 yaş ve %34'ü 50-64 yaş arasındadır. Hastaların yaş ortalaması 49'dur. Hastalarda gözlenen sık gözlenen semptomlar sırasıyla ateş (%98), öksürük (%76), kas ağrısı veya yorgunluk (%44), balgam çıkarma (%28), baş ağrısı (%8), hemoptizi (%5) ve diyaredir (%3) [132]. NanShan Zhong ve ark'larının 1099 SARS-CoV-2 pozitif hasta ile yaptığı bir başka çalışmada hastaların %87,9'unda ateş, %67,7'sinde öksürük, %3,7'sinde ishal %5'inde kusma olduğu gözlenmiştir [133].

Şu ana kadar bildirilen çalışmalarda, çocukların da ya ailesindeki bireylerden ya da hasta kişilerden enfekte olduğu görülmüştür. Enfeksiyonun çocuklarda asemptomatik seyredebileceği gibi semptomatik vakalarda ateş, kuru öksürük, yorgunluk ve baş ağrısına rastlandığı belirtilmiştir [134].

Çalışmamızda da çocuk hasta grubunda en sık görülen belirti ateş öyküsü/ ateştir. Erişkin hasta grubunda ise en sık görülen belirti kırgınlık olup bunu boğaz ağrısı, öksürük ve baş ağrısı takip etmiştir. Öksürük, solunum sıkıntısı, , ateş/ ateş öyküsü klinik belirtileri erişkinlerde çocuklara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek oranda saptanmıştır. Diğer solunum yolu virüs etkenlerinden HCoV OC43 pozitif olarak tespit edilen bir çocuk hastada klinik semptomlardan ateş öyküsü ve öksürük olduğu görülmüştür.

Pandeminin ilerleyen dönemlerinde SARS-CoV-2 nin tanı ve tedavi süreçlerinde ILI ve SARI sürveyansı devam edilmiş, benzer klinik semptomlar gösteren COVID-19 enfeksiyonu ile ILI ve SARI sendromlarının birliktelikleri araştırılmıştır. SARS-CoV-2 virüsünün influenza benzeri hastalık sürveyansında izlenen diğer virüsler ile birlikteliği ve bu virüsler ile bir etkileşimi olup olmadığı araştırılmıştır. Küresel grip sezonunun erken başladığı 2020 yılının bahar ve yaz aylarında güney yarımküreden daha sonra ise kuzey yarımküreden çeşitli çalışmalar bildirilmiştir.

Liang En Wee L. E. ve ark.'larının Singapur'da Şubat-Nisan 2020 tarihleri arasında 3807 hastanın dahil edildiği çalışmalarında hastaların %11,3'ünde SARS-CoV-2 ve %8,2'nde diğer yaygın solunum yolu virüsleri pozitif saptanmıştır. SARS-CoV-2 ile koenfeksiyonu olan altı hastada (üç rinovirüs, iki parainfluenza, bir tane de diğer koronavirüs) tespit edilmiştir [135]. Yapılan farklı çalışmalarda SARS-CoV-2 ile koenfeksiyonu saptanan solunum yolu virüslerinin oranının %0-3 aralığında olduğu bildirilmiştir [136,137,138].

Güney yarımkürenin ılıman bölgesinde influenza aktivitesinin sezonlar arası düzeyde olduğu bildirilmiştir. Karayipler ve Orta Amerika ülkelerinde influenza olgusu bildirilmemiştir. Tropikal Güney Amerika'da influenza tespiti bildirilmezken bazı ülkelere diğer solunum yolu virüslerinin düşük düzeyde tespit edildiği bildirilmiştir. Tropikal Afrika'da Batı ve Doğu Afrika'da bildirimde bulunan bazı ülkelere 2021 influenza sezonunun son haftalarında influenza aktivitesi görülmüştür [21].

Sulliva S.G ve ark.'larının Mart-Eylül 2020'de Avustralya yaptıkları çalışmada, ILI vaka tanımına uyan 587 hastadan alınan numunelerde; sadece bir influenza ve üç respiratuvar sinsityal virüs tespit edilmiştir. İnfluenza aktivitesi bir önceki yıl ile karşılaştırıldığında 2020'de İnfluenza aktivitesinin bir önceki yılın oldukça altında olduğu tespit edilmiştir [139].

Huang S. S. ve ark.'larının 2021 yılında yayınladıkları ve Yeni Zelanda'da yaptıkları çalışmada, karantina ve ülke sınırlarının dünyaya kapatılması gibi, ilaç dışı müdahalelerin uygulanması sırasında ve sonrasında, influenza virüsü salgınının tamamen yok olduğunu ve diğer solunum yolu viral enfeksiyonlarında ise dikkate değer bir azalma görüldüğünü bildirmişlerdir. COVID-19 dönemindeki influenza verileri, 2015-2019 yılları verileri ile karşılaştırıldığında; karantina sırasında % 67,7 ve karantina sonrasında % 99,9 gibi çarpıcı oranda azalmalar gözlemlenmiştir. Karantina sonrası diğer solunum yolu virüsleri 2015-

2019 verileri ile karşılaştırıldığında da yine belirgin azalmalar görülmüştür. Buna göre; RSV'de % 98, HMPV'de % 92,2, HEV'de % 82,2, AV'de % 81,4, PIV'de % 80,1 ve HRV'de % 74,6 oranında azalma tespit edilmiştir. Mayıs 2020'den Eylül 2020'ye kadar olan dönem incelendiğinde influenza ile ilişkili SARI'nin hiç tespit edilemediği görülmüştür [140].

Kuzey yarımkürenin ılıman bölgesinde, influenza aktivitesi sezonlar arası seviyenin altında kalmış, ancak bazı ülkelerde sporadik olarak influenza A ve B virüslerinin tespit edildiği bildirilmiştir [21].

Güney Asya'da Nepal ve Hindistan'da sporadik olarak influenza tespitleri bildirilmiştir. Güney Doğu Asya'da influenza A(H3N2) tespitleri bildirilmeye devam etmiştir. Dünya genelinde çok düşük düzeyde bildirilen influenza virüslerinin çoğunluğunu influenza B virüsü oluşturmuştur [21].

Yum S. ve ark'ları Güney Kore'de, 1-18. haftalar arasındaki AV, HBoV, HCoV, HMPV, HRV, PIV, influenza ve RSV'nin dahil edildiği, toplamda 8 solunum yolu virüsünün son 10 yıla ait verilerini inceleyerek, COVID-19 salgınının diğer solunum yolu virüsleri üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmaya göre solunum yolu virüslerinin genel olarak ortalama pozitiflik oranı 2010-2019'da yaklaşık % 62 iken ve 2020'de bu oran % 38,7 olarak tespit edilmiş ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Son 10 yılın ortalama en yüksek pozitiflik oranı İnfluenza virüsü için saptanmış, ardından sırasıyla HRV, AV, HMPV, HCoV, RSV, PIV ve HBoV gelmiştir. 2020'de en yüksek oran yine influenzada iken bunu sırasıyla AV, HRV, HCoV, RSV, HMPV, HBoV ve PIV izlemiştir. Güney Kore'de yapılan bu çalışma önleyici tedbirler nedeniyle solunum yolu virüslerinin pozitiflik oranının 2020 yılında son 10 yıldaki orana kıyasla % 32,6 azaldığını göstermiştir. Özellikle, HMPV, HRV, influenza ve PIV aynı takvim haftalarında önemli bir düşüş göstermiştir [141].

Oster Y.ve ark.'ları İsrail'de 1100 yataklı bir hastanede Nisan-Ağustos 2020 tarihleri arasındaki solunum yolu patojenlerinin prevalansını önceki 3 yılın verileri ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmaya göre önceki 3 yılın ortalama vaka sayısı 1108 iken, bu yıl sadece 173 vaka tespit edilmiş ve düşüşün çok dramatik olduğu bildirilmiştir. RSV'de % 100, HMPV'de % 100, İnf A ve B'de % 100, adenovirüste % 81,4, PIV 1'de % 93,6, PIV 2'de % 100 ve PIV 3'te % 98 oranında azalma tespit edilmiştir. COVID-19 kontrol önlemlerinin uygulanmasının ardından solunum yolu virüslerinde görülen bu düşüşün nedenini; el hijyeni, gerçekleştirilen genel karantina önlemleri, seyahat kısıtlamaları, okulların kapatılması ve zorunlu maske kullanımı olarak bildirmişlerdir. Yapılan benzer çalışmalarda da Fransa, Finlandiya ve Alaska'dan gelen verilere göre karantina uygulamaları ve sosyal mesafe önlemlerinin çocuklarda da akut solunum yolu enfeksiyonlarında önemli bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir [142].

Itaya T. ve ark.'ları 11 ülke ve bölgede 2014–2015 döneminden 2019–2020 dönemine kadar mevsimsel influenza vakalarına ait verileri araştırmış ve COVID-19 pandemisinden önce ve pandemi döneminde meydana gelen farklılıkları değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada Doğu Asya'da, 2019-20 sezonundaki mevsimsel influenza vakalarının sayısı, COVID-19'dan sonra, önceki yıllara göre daha düşük iken Amerika ve Avrupa ülkelerinde durumun böyle olmadığı bildirilmiştir [143].

Ülkemizde COVID-19 döneminden önce yapılan çalışmalara baktığımızda, Kuşkucu MA ve ark.'larının 2020 yılında yayınladıkları, yaklaşık 8 yıllık süre içerisinde, nazofarengeal sürüntü örneklerinde erişkin hastalarda solunum virüslerinin sıklığını ve mevsimsel dağılımını araştırdıkları çalışmada, 788 hastaya ait veriyi incelemişlerdir. Bu çalışmada örneklerin %51,78'inde en az bir viral etken saptanırken, %7,23'ünde çoklu etken saptanmıştır. Çoklu etken saptanan örneklerin %6,47'sinde ikili etken, %0,63'ünde üçlü etken ve %0,13'ünde dördü etken saptanmıştır. Bununla birlikte, örneklerin %48,22'sinde

herhangi bir etken tespit edilmemiştir. Örneklerde sırası ile %16,88’inde İnfluenza A/B (İnfluenza A =%11,42, İnfluenza B = %5,46), %14,85’inde HRV, %8,63’ünde HCoV(C229=%3,3, C-OC43=%3,05, C-NL63=%1,65, HKU=%0,63), %6.98’inde RSVA/B, %4.06’sında HMPV, %3,93’ünde AV, %3,55’inde PIV (PIV-1 =%0,63, PIV-2 =%0,51, PIV-3 =%1,90, PIV-4 = %0.51), %0,51’inde EV ve %0,38’inde HBOV bulunmuş, HPeV ise hiç bir örnekte tespit edilmemiştir [100].

Ülkemizde COVID-19 pandemisinden önce Konya’da 2016-2017 yılları arasında toplam 997 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, örneklerin 761 (%76,3)’inde bir veya birden fazla solunum virüsü saptanmış olup hastaların 236 (%22.8)’sında virüs saptanmamıştır. Bu çalışmada solunum yolu virüslerinin dağılımı; Adenovirüs (%2.76), Bokavirüs (%4,20), Koronavirüs 229E (%0,92), Koronavirüs OC43 (%6,96), Enterovirüs (%6.04), Metapnömovirüs A (%4.60), Metapnömovirüs B (%4,47), Parainfluenza 1 (%0,13), Parainfluenza 2 (%1,18), Parainfluenza 3 (%8.80), Parainfluenza 4 (%1,12), Parainfluenza 4a (%0,13), Parainfluenza 4b (%0,13), Rinovirüs (%48,75), Respiratuvar sinsityal virüs A/B (%37,84), İnfluenza B (%3,02), Parechovirüs (%6,57) olarak bildirilmiştir. Etkenlerin mevsimsel dağılımı incelendiğinde ise kış mevsiminde en sık rastlanılan etkenin RSV, ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsiminde rinovirüs olduğu tespit edilmiştir [144].

Türkiye’de COVID-19 pandemi dönemindeki solunum yolu virüslerine ait veriler incelendiğinde; solunum yolu enfeksiyonu semptomları gösteren vakalardan SARS-CoV-2 ve solunum viral paneli testlerinin birlikte incelendiği çalışmalar bulunmaktadır. İki testin birlikte istenmesinin iki önemli sebebi bulunmaktadır. Birincisi COVID-19 vaka tanımına uyan fakat SARS-CoV-2 PZR testi negatif olgularda diğer patojenlerin araştırılmasıdır. İkincisi ise koenfeksiyon varlığının araştırılmasıdır.

Özdemir A. ve ark.'ları Nisan-Kasım 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesinde 12.355 hastada solunum yolu viral etkenlerini araştırmışlardır. SARS-CoV-2 PZR pozitif olan 2.398 hastada hem SARS-CoV-2 hem de diğer solunum patojeni pozitif olan 131 örnek tespit edilmiştir. SARS-CoV-2 ile koenfeksiyonu olan 131 hastadan 2'sinde aynı numunede iki farklı patojen [(Adenovirüs, Bocavirüs), (influenza A, influenza B)] tespit edilmiştir. Koenfeksiyonu olan hastalarda viral patojenlerin dağılımı Rinovirüs (85 hasta), Influenza A (15 hasta), Influenza B (12 hasta), Respiratuvar sinsityal virüs A (bir hasta), Respiratuvar sinsityal virüs B (10 hasta), Bokavirüs (5 hasta), Adenovirüs (bir hasta), Parainfluenza 4 (bir hasta), Coronavirüs 229E (bir hasta) olarak bildirilmiştir [145].

Kılıç SG. ve ark.'ları 2017-2020 yılları arasında viral solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı alan hastalardan gönderilen 9.928 örneği incelemiştir. Bu çalışmaya göre solunum yolu örneklerinin; 2017'de %40,5'inde; 2018'de %46,9'unda; 2019'da %47'sinde ve 2020'de %39'unda en az bir viral etken tespit edilmiştir. Viral etkenlerin dağılımları karşılaştırıldığında gruplar aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışmada Mart-Kasım 2020 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı tarafından gönderilen 72.650 solunum yolu örneğinde SARS-CoV-2 varlığı araştırılmıştır. Bu örneklerde ise SARS-CoV-2 pozitifliği %13,58 olarak saptanmıştır. SARS-CoV-2 salgınının başladığı 2020 Mart ayından itibaren tespit edilen solunum yolu virüslerinin sıklığı önceki yıllarla karşılaştırıldığında; Parainfluenza virus ve İnfluenza virus görülme sıklığının 2020'de anlamlı oranda azaldığı, mevsimsel koronavirüs ve rinovirus sıklığında ise yıllar arasında dalgalanmalar olmakla birlikte rinovirus sıklığının 2020'de arttığı, mevsimsel koronavirüslerin ise azaldığı tespit edilmiştir [146].

Yiğit S. ve ark.'ları pandemi döneminde, solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan 0-94 yaş aralığındaki hastalara ait 756 solunum yolu numunesini incelemiştir. Bu çalışmaya dahil edilen 756 örneğin 97 (%12,8)'si SARS-CoV-2 pozitif, 145 (%19)'i diğer solunum yolu viral etkenleri açısından pozitif olarak

saptanmıştır. SARS-CoV-2 pozitif olarak bulunan örneklerden 14 (%14,4)'ünün diğer solunum yolu viral etkenlerinin en az birisi ile birlikte pozitif olduğu tespit edilmiştir. Bu örneklerden üçünde aynı anda birden fazla viral etkenin varlığı saptanmıştır. SARS-CoV-2 ve diğer viral etkenlerden en az biri ile birlikte pozitif saptanan örneklerin sekizinde (%57,1) Rinovirus ve dördünde (%28,5) ise Adenovirüs tespit edilmiştir [101].

Biz de çalışmamızda influenza ve diğer solunum yolu virüslerinin aktivitelerinin yüksek olması beklenen ve SARS CoV-2 vakalarının arttığı dönem olan 2020-2021 yılı influenza sezonu 51. - 8. haftaları arasında çalışmamızı planladık. Çalışmada, SARS CoV-2 pandemisi ile eş zamanlı olarak solunum yolu enfeksiyonlarına en sık neden olan virüslerden, İnfluenza A/B; İnfluenza A H1/H3/H5/H7; HMPV, RSV A/B, HRV; HBoV, HEV, HPeV, AV, HCoV; HKU/NL63/OC43/229E, PIV 1/2/3/4 varlığını araştırmayı amaçladık. Yalnız bir çocuk hastada HCoV OC43 pozitifliği saptadık. Erişkin hastaların hiç birisinde SARS-CoV-2 haricindeki diğer solunum yolu virüsleri saptanamadı. Buna ek olarak çalışmamızda SARS CoV2 ve diğer solunum yolu virüslerinin birlikteliği de tespit edilemedi.

İnfluenza aktivitesi ülkemizde de dünyadaki gibi sezonlar arası düzeyde (yaz mevsimi) seyretmiştir. Tespit edilen influenza enfeksiyonlarının sayısında >% 99 azalma gözlenmiştir. İnfluenza enfeksiyonlarındaki bu dramatik düşüşün başlıca nedenleri; karantina önlemleri ile İnfluenza, RSV ve diğer solunum yolu virüslerinin dolaşımının azalması, SARS-CoV-2 ile karşılaştırıldığında influenza virüsünün daha düşük bulaştırma katsayısına (R0) sahip olması, önlemlerin influenza dolaşımı üzerinde çok daha güçlü etkisinin olması şeklinde sıralanabilir. Çalışmamızda hiçbir hastada İnfluenza virüsünü tespit edememiş olmamız ülkemizdeki influenza aktivitesindeki düşüklük ile paralellik göstermektedir.

İnfluenza ve diğer solunum yolu virüslerinin bulaşının azalmasında ülkeler tarafından SARS-CoV-2 virüs bulaşını azaltmak için uygulanan çeşitli hijyen ve fiziksel mesafe önlemlerinin de rol oynayabileceğine işaret edilmektedir. Küresel olarak, bazı ülkelerde devam eden ve hatta artan test sayılarına rağmen, özellikle influenza aktivitesi ile birlikte diğer solunum yolu virüsleri de 2020-2021 sezonunda beklenenden daha düşük seviyelerde kalmıştır [21].

Benzer durum SARS ve MERS salgınlarında da yaşanmış, SARS salgının görüldüğü 2002-2003 yıllarında SARS epidemisi öncesi ve sonrasına ait ILI ve SARI verileri incelendiğinde, virüsün yayılmasının önlenmesine yönelik alınan tedbirlerin epidemi sırasında görülen diğer solunum yolu virüslerini de azalttığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Lo JY. ve ark.'larının 2005 yılında Hong Kong'da toplumdaki hijyen önlemlerinin SARS salgınına etkilerini inceledikleri çalışmada, çeşitli solunum yolu virüslerinin 2003'teki oranlarını 1998'den 2002'ye kadar olan veriler ile karşılaştırmışlardır. SARS salgınının görüldüğü Mart-Temmuz 2003 döneminde, özellikle Nisan, Mayıs ve Haziran aylarında İnfluenza, PIV, RSV ve AV için önceki dönemlerle karşılaştırıldığında pozitif örnek sayısında belirgin düşüşler meydana geldiği bildirilmiştir. Bu dönemde İnfluenza, PIV, RSV ve AV için ortalama azalma oranı sırasıyla %63.4, %72, %89.6, %85.6 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre nüfusun çoğunluğunun maske taktığı (% 76), kontamine olma ihtimali bulunan nesnelerle temas ettikten sonra ellerini yıkadığı (% 65), ellerini yıkarken sabun kullandığı (% 75) ve ev temizliğinde dezenfektan (>% 50) kullandığı belirtilmiştir [147]. Haziran 2003'te yapılan başka bir araştırmada çalışmaya dahil edilenlerin % 70'inin bu hijyen önlemlerinin bazılarını SARS salgını sırasında salgın öncesi döneme göre daha sık uyguladığı gösterilmiştir [148].

MERS virüsü ve davranış değişikliklerini inceleyen bir çalışmada da, Sudi Arabistan'da kaldıkları süre boyunca, hacıların % 55,1'inin maske, % 87,6'sı tek kullanımlık mendil, % 46,3'ünün el dezenfektanı kullandığı, % 40,3'ünün ise sık

sık elini yıkadığı bildirilmiştir. Bu ve benzeri çalışmalar epidemi durumunda insan davranışlarının değişiklik gösterbileceğine işaret etmektedir [129,149].

Dünya genelinde ve ülkemizde COVID-19 pandemisinin ilerleyen dönemlerinde yoğun SARS-CoV-2 numune akışı ile influenza referans laboratuvarlarının sayısının ve kapasitelerinin yetersiz kalması da bu duruma neden olan faktörler arasında yer almaktadır. Dünya verilerini genel olarak değerlendirdiğimizde devam eden COVID-19 salgını, ülkelerdeki test öncelikleri ve kapasitelerinin yanı sıra sentinel sürveyans kapsamında hizmet sunan personel ve rutinleri etkilediğinden, mevcut influenza sürveyans verileri dikkatle yorumlanmalıdır. Bu dönemde alınan numune sayısının geçmiş influenza sezonlarına göre düşük olduğu tespit edilmiştir. Çalışmalardan çıkan sonuçlara, COVID-19 salgınında insan yönelimi, hastanelerin işleyişi, laboratuvarların çalışma şartları ve insan iş gücü yönünden baktığımızda, kişilerin sağlık kurumlarına başvuru davranışları, test politikalarına bağlı olarak ülkelerdeki influenza sürveyansının da etkilendiği düşündürmektedir [21].

Mart 2020'den itibaren influenza epidemiyolojik ve virolojik verilerinin toplanmasını olumsuz yönde etkileyen COVID-19 salgını Avrupa Bölgesi'ndeki ülkelerde ve bölgelerdeki influenza test uygulamalarını ve kapasitelerini etkilemiştir. 2020-2021 sezonu boyunca, test edilen örnek sayısında önceki sezonlara göre yaklaşık % 20 azalırken tespit edilen influenza enfeksiyonlarının sayısında ise % 99'dan fazla bir azalma saptanmıştır. 2020-2021 grip sezonu genel olarak değerlendirildiğinde sezonun başlangıcından itibaren sentinel ILI sürveyansı kapsamında çalışılan 43.474 numunede sadece 46 (% 0,1) influenza virüsü tespit edilmiştir (30 influenza A, 16 influenza B virüsü). Non-sentinel influenza sürveyansı kapsamında alınan 845.810 numunede ise 863 influenza virüsü tespit edilmiş ve bunların % 50,8 (438)'ini influenza A, % 49,2 (395)'ini influenza B virüsü oluşturmaktadır [21].

Nitekim ülkemizde de devam eden COVID-19 salgını, test öncelikleri ve kapasitelerinin yanı sıra sentinel sürveyans kapsamında hizmet sunan personel ve rutinleri de etkilediğinden 2020-2021 influenza sezonunda alınan numune sayısı düşüktür. 2020/40-2021/20 (28 Eylül 2020–23 Mayıs 2021) haftaları arasındaki grip sezonunun genel değerlendirmesi yapıldığında, sentinel sürveyansda birinci basamak sağlık kurumlarına ILI nedeni ile başvuran hastalardan alınan 807 numunede 1(% 0,1) influenza B virüsü saptandığı bildirilmiştir. Aynı dönemde SARI nedeniyle hastaneye yatan hastalardan ise sadece 269 sentinel örnek çalışılmıştır. Örnek alınan 269 SARI vakasının %38,7'si 0-4 yaş, %7,1'i 5-14 yaş, %27,5'i 15-64 yaş, %26,8'i ≥ 65 yaş grubunda yer almaktadır. Örneklerin hiçbirisinde influenza virüsü saptanmazken, 71'inde diğer solunum yolu virüsleri (%26,4) tespit edilmiştir. Tespit edilen diğer solunum yolu virüsleri içerisinde en sık rinovirüs (% 8,9) saptanmıştır [21]. SARI nedeni ile yatan hastaların çoğunluğunu önceden COVID-19 tanısı almış olup hastalığın ilerlemesi nedeni ile hastaneye yatan hastalar oluşturmaktadır.

COVID-19 hastalığının insidansı için kesin tahminler yapılamamakla birlikte şu ana kadarki kanıtlar, pandemi sonrası önümüzdeki 5 yıl boyunca SARS-CoV-2'nin mevcut HCoV'lere çok benzer şekilde davranacağını göstermektedir. Hastalığa karşı oluşan immünolojik hafıza ve nötralizan antikorlar ile immün cevap önemli bir süre devam edecek olsa da semptomu olmayan veya hafif semptomlar gözlenen vakalarda bağışıklığın daha kısa sürmesi beklenmektedir. Aşılar ile kazanılan immünitinin nüfusun büyük bir kısmını COVID-19'dan koruyacağı, ancak reenfeksiyonu ve viral bulaşmayı engelleyemeyebileceği düşünülmektedir. Asıl kritik olan nokta, bağışıklığı zayıf kişiler için COVID-19'a karşı korunmanın toplum düzeyinde oluşmasıdır. Toplumlardaki seroprevalansın artışı SARS-CoV 2 nin toplum içindeki dolaşımını azaltacak ve toplumun endemik SARS-CoV-2'den korunmasını sağlayacaktır. Bu şekilde SARS-CoV-2 mutantları, daha önce bildirildiği gibi ortaya çıkacak olsa da yeni varyantlar, bağışıklıktan kaçmak için yeterince farklı olmayacaktır. Doğal reenfeksiyonlarla çapraz bağışıklık kazanılarak, yeni varyantlara karşı da toplumsal bağışıklık kazanılacaktır [150].

Dünyada COVID-19 pandemisinin kontrolüne yönelik olarak alınan sıkı kontrol önlemleri influenza ve diğer solunum yolu virüslerinin aktivitesinde yavaşlamaya neden olmuştur. Benzer durum ülkemizde de gözlenmiştir. Çalışmamız influenza aktivitesinin yüksek olması beklenen bir zaman aralığında yapılmış, olmakla birlikte bu dönemde COVID-19 pandemisi ülkemizde hız kazanmış ve sıkı kontrol önlemleri alınmak durumunda kalınmıştır. Çalışmamızda influenza ve diğer solunum yolu virüslerinin beklenen sayı ve oranlarda tespit edilememesinin çalışma döneminde alınan sıkı karantina tedbirlerine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Pandemiler yüzyıllardır milyonlarca insanın hastalanmasına, sakat kalmasına ve ölümüne neden olmuştur. Toplumu sağlık, sosyal ve ekonomik olarak derinden etkileyen geçmiş pandemiler sayesinde olası pandemilere karşı hazırlıklar yapılmış ve yapılmaktadır. İçinde bulunduğumuz COVID-19 pandemisi sırasında uygulananlar ve uygulanmayanlar değerlendirilecek, deneyimler gelecek salgınlara geçmişten bir ders olarak kalacaktır [151].

VII-

ÖZET

Solunum yolu enfeksiyonları tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Özellikle pandemi potansiyeli olan etkenlerin yakından izlenmesi olası pandemilerin erken tanısı ve kontrolü için önemlidir. 2019 yılının sonunda tanımlanan SARS CoV 2 etkeni ve neden olduğu COVID-19 pandemisinin ilk başlangıcı da ILI sürveyansı sırasında vaka sayısında görülen artış ile ortaya çıkmıştır. Yeni tanımlanan bir virüs olması nedeniyle SARS CoV-2 ve COVID-19 pandemisinin diğer solunum yolu virüsleri ile birlikteliği ve bu virüslerin yıl içindeki aktivitesine olan etkisi araştırılmaktadır.

Bu çalışmada COVID-19 pandemisi döneminde benzer klinik semptomları olan hastalarda şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS CoV-2) ile solunum yolu enfeksiyonlarının gelişmesine en sık neden olan virüslerden, İnfluenza A/İnfluenza B; İnfluenza A H1/H3/H5/H7; İnsan MetapneumoVirüs (HMPV), İnsan respiratuar sinsityal virüsü (HRSV) A / B, İnsan rinovirüsü (HRV); İnsan bocavirüsü (HBoV); İnsan enterovirüsü (HEV), İnsan parechoVirüs (HPeV), İnsan adenovirüsü (AV), İnsan koronavirüsü (HCoV) HKU/NL63/OC43/229E; Parainfluenza (PIV) 1/2/3/4 virüslerinin eş zamanlı olarak varlığı araştırıldı.

Aralık 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik ve polikliniklerinde viral solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı konulan 0-90 yaş arasında 100 hastadan alınan nazofaringeal sürüntü örnekleri multiplex tek basamaklı ters transkripsiyon polimeraz zincir tepkimesi (Multiplex RT qPZR) yöntemi ile incelendi. Çocuk hastalardan alınan 50 örneğin ikisinde (%1) SARS-CoV-2 ve birinde (HCoV) OC43 pozitif olarak saptandı. Erişkin hasta grubunda 14 örnek (% 28) SARS-CoV-2 pozitif olarak saptanırken diğer solunum yolu virüsleri saptanmadı.

Mevsimsel grip sezonu aktivitesinin ve COVID-19 vakalarının yüksek olması beklenen bir dönemde yapılan çalışmada, SARS CoV-2 virüsü ve diğer solunum yolu virüslerinin düşük oranda saptanması, bu sonuçlara COVID-19 pandemisi için alınan kişisel önlemlerin ve karantina önlemlerinin etkili olduğu şeklinde yorumlandı. SARS CoV-2 aktivitesinin ve mevsimsel influenza ile diğer solunum yolu virus aktivitelerine olan etkisinin önümüzdeki yıllarda yakından takip edilmesi gerektiği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: SARS CoV-2 pandemisi, Solunum yolu infeksiyonları, Multiplex RT qPZ

Respiratory tract infections are an important cause of morbidity and mortality all over the world. In particular, close monitoring of pathogens with pandemic potential is important for early diagnosis and control of possible pandemics. The SARS CoV-2 agent and the first onset of the COVID-19 pandemic it caused were identified at the end of 2019 has been emerged with the increase in the number of cases during ILI surveillance. Since it is a newly identified virus, the coexistence of SARS CoV-2 and COVID-19 pandemics with other respiratory tract viruses and the effect of these viruses on their activity during the year are being investigated.

In this study, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS CoV-2) and viruses that most commonly cause respiratory tract infections in patients with similar clinical symptoms during the COVID-19 pandemic were examined; Influenza A/Influenza B; influenza A H1/H3/H5/H7; Human MetapneumoVirus (HMPV), Human respiratory syncytial virus (HRSV) A/B, Human rhinovirus (HRV); human bocavirus (HBoV); The simultaneous presence of Human enterovirus (HEV), Human parechoVirus (HPeV), Human adenovirus (AV), Human coronavirus (HCoV) HKU/NL63/OC43/229E and Parainfluenza (PIV) 1/2/3/4 viruses were investigated.

Nasopharyngeal swab samples taken from 100 patients aged 0-90 years, who were prediagnosed with viral respiratory tract infection in Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine clinics and polyclinics between December 2020 and April 2021 were analyzed by multiplex single-step reverse transcription polymerase chain reaction (Multiplex RT qPCR) method. SARS-CoV-2 was detected in two (1%) of 50 samples taken from pediatric patients, and Human coronavirus (HCoV) OC43 was positive in one. While 14 samples (28%) were found to be positive for SARS-CoV-2 in the adult patient group, other respiratory tract viruses were not detected.

Although the study has been carried out within the high season of influenza and the other respiratory viral pathogens those were found to be at low numbers and ratio. The reason of the low detection rate of SARS CoV-2 virus and other respiratory tract viruses was interpreted as, taking personal precautions and quarantine measures during the COVID-19 pandemic. It was thought that SARS CoV-2 activity and its effect on seasonal influenza and other respiratory tract virus activities should be followed closely in the coming years.

Keywords: SARS CoV-2 pandemic, Respiratory tract infections, Multiplex RT qPCR

IX-

KAYNAKLAR

1. Çiçek C, Arslan A, Karakuş HS, Yalaz M, Saz EU, Pullukçu H, Çok G. Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Hastalarda Solunum Viruslarının Prevalansı Ve Mevsimsel Dağılımı, 2002-2014. Mikrobiyol Bul 2015; 49(2): 188-200.
2. Subbarao K, Mahanty S. Respiratory Virus Infections: Understanding COVID-19. Immunity 2020; 52(6): 905–909.
3. Kutter JS, Spronken MI, Fraaij PL, Fouchier RA, Herfst S. Transmission routes of respiratory viruses among humans. Curr Opin Virol.2018; 28:142-151.
4. WHO's Global Influenza Programme (GIP), WHO, 2021 <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring>. (Erişim Tarihi 19.06.2021)
5. Niquini RP, Lana R M, Pacheco AG, Cruz OG, Coelho FC, Carvalho LM, & Bastos LS. SRAG por COVID-19 no Brasil: descrição e comparação de características demográficas e comorbidades com SRAG por influenza e com a população geral. Cadernos de Saúde Pública 2020; 36: e0014942
6. Debiaggi M, Canducci F, Ceresola ER, Clementi M. The role of infections and coinfections with newly identified and emerging respiratory viruses in children. Virology Journal 2012; 9(1): 1-18.
7. Ziegler T, Mamahit A, Cox NJ. 65 years of influenza surveillance by a World Health Organization-coordinated global network. Influenza Other Respir Viruses 2018;12:558–565.

8. COVID-19 Coronavirus Pandemic (Last updated: June 19, 2021 <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (Erişim Tarihi: 25.04.2021)
9. Arabacı Ç, Tutak GA, Kesim BE, Ertürk B, Ak K, Ağaç E, SARS-Cov-2 Virüsünün Özellikleri ve Mikrobiyolojik Tanısı. The Characteristics Of SARS CoV-2 Virus And Microbiological Diagnosis. Galenos 2020;71501.
10. Maintaining surveillance of influenza and monitoring SARS-CoV-2: adapting Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) and sentinel systems during the COVID-19 pandemic: interim guidance, 8 November 2020 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336689> (Erişim Tarihi:15.06.2021)
11. Avcıküçük H. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Alevlenmelerinde Solunum Yolu Virüslerinin Moleküler Yöntemle Araştırılması. Doktora Tezi, Ankara, 2019.
12. Ly N, Tokarz R, Mishra N, Sameroff S, Jain K, Rachmat A, Lipkin WI. Multiplex PCR Analysis Of Clusters Of Unexplained Viral Respiratory Tract İnfection İn Cambodia. Virology Journal 2014;11(1): 1-9.
13. Çiçek C, Bayram SN, Anıl M, Gülen F, Pullukçu H, Saz EU, Çok G. Solunum Virusları Ve İnfluenza A Virus Alt Tiplerinin Multipleks PZR Yöntemi İle Aynı Anda Saptanması. Mikrobiyol Bul 2014; 48(4):652-660.
14. Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. Clinical Microbiology Reviews 2008;21(4): 716–747.
15. Bulasici Hastalıklar ile Mücadele Rehberi Genelgesi, Ankara, 2017 <https://hsgm.saglik.gov.tr/dosya/mevzuat/genelge/Bulasici-Hastaliklar-ile-Mucadele-Rehberi-Genelgesi-2017-11.pdf> (Erişim Tarihi:15.06.2021)

16. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)
<https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system> (Erişim Tarihi:15.06.2021)
17. Buehler JW, Berkelman RL, Hartley DM, Peters CJ. Syndromic surveillance and bioterrorism-related epidemics. *Emerging Infectious Disease* 2003; 9(10):1197.
18. Paterson BJ, Durrheim DN. The Remarkable Adaptability Of Syndromic Surveillance To Meet Public Health Needs. *J Epidemiol Glob Health* 2013;3(1): 41-47.
19. Henning KJ. What Is Syndromic Surveillance? Morbidity and Mortality Weekly Report 2004;vol. 53:7–11.
20. Meşe S, Uyanık A, Asar S, Ağağfıdan A, Yenen Oř. İnfluenza Referans Laboratuvarı 2015-2016 Grip Sürveyansı Verileri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2016; 46(4):172-80.
21. 2020/40-2021/20. Hafta (28 Eylül 2020 – 23 Mayıs 2021) Haftalık İnfluenza (Grip) Sürveyans Raporu. Ankara, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2021,https://grip.gov.tr/depo/influenza-raporu/2021/Haftalik_InfluenzaGrip_Surveyans_Raporu_2021_20._Hafta_4f468.pdf (Erişim Tarihi:15.06.2021)
22. Fitzner J, Qasmieh S, Mounts AW, AlexanderB, Besselaar T, Briand S, Vandemaele K. Revision Of Clinical Case Definitions: Influenza-Like Illness And Severe Acute Respiratory Infection. *Bull World Health Organ* 2018; 96(2): 122.
23. WHO global influenza preparedness plan, World Health Organization, 2005
https://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5.pdf (Erişim Tarihi:15.06.2021)

24. Ramanan P, Bryson AL, Binnicker MJ, Pritt BS, Patel R. Syndromic panel-based testing in clinical microbiology Clin Microbiol Rev 2018; 31(1): e00024-17.
25. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, Yao J D. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. Clin Infect Dis 2018; 67(6): e1-e94.
26. Olofsson S, Brittain-Long R, Andersson LM, Westin J, Lindh M. PCR For Detection Of Respiratory Viruses: Seasonal Variations Of Virus Infections. Expert Review Of Anti-Infective Therapy 2011; 9(8): 615-626.
27. Jartti T, Söderlund-Venermo M, Hedman K, Ruuskanen O, Mäkelä MJ. New molecular virus detection methods and their clinical value in lower respiratory tract infections in children. Paediatric Respiratory Reviews 2013;14(1):38-45.
28. Tizaoui K, Zidi I, Lee KH, Ghayda AR, Hong SH, Li H, Shin JI. Update of the current knowledge on genetics, evolution, immunopathogenesis, and transmission for coronavirus disease 19 (COVID-19). Int J Biol Sci. 2020; 16(15): 2906.
29. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. Mil Med Res. 2020; 7(1): 1-10.
30. Britannica, T. Editors Of Encyclopaedia. Coronavirus. Encyclopedia Britannica.2021 February 23).
<https://www.britannica.com/science/coronavirus-virus-group> (Erişim tarihi: 01.06.2021)

31. Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, Maga G, Berisio R. A structural view of SARS-CoV-2 RNA replication machinery: RNA synthesis, proofreading and final capping. *Cells* 2020; 9(5): 1267.
32. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal* 2019; 16(1): 1-22.
33. Grifoni A, Sidney J, Zhang Y, Scheuermann RH, Peters B, Sette A. A sequence homology and bioinformatic approach can predict candidate targets for immune responses to SARS-CoV-2. *Cell Host & Microbe* 2020; 27(4): 671-680.
34. Öztan G, İşsever H. Yeni Koronavirüsün (COVID-19) Moleküler Yapısı Ve Genomik Karakterizasyonu. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi* 2020; 3(2): 61-71.
35. Bakhshandeh B, Jahanafrooz Z, Abbasi A, Goli MB, Sadeghi M, Mottaqi MS, Zamani M. Mutations in SARS-CoV-2; Consequences in structure, function, and pathogenicity of the virus. *Microbial Pathogenesis* 2021; 154: 104831.
36. Majumdar P, Niyogi S. SARS-CoV-2 mutations: the biological trackway towards viral fitness. *Epidemiol Infect* 2021;149:e110.
37. Wang R, Chen J, Hozumi Y, Yin C, Wei GW. Decoding Asymptomatic COVID-19 Infection and Transmission. *J Phys Chem Lett* 2020;11(23):10007-10015.
38. Pachetti M, Marini B, Benedetti F, Giudici F, Mauro E, Storici P, Masciovecchio C, Angeletti S, Ciccozzi M, Gallo RC, Zella D, Ippodrino R. Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. *J Transl Med* 2020;18(1):179.

39. Yao H, Lu X, Chen Q, Xu K, Chen Y, Cheng M, Chen K, Cheng L, Weng T, Shi D, Liu F, Wu Z, Xie M, Wu H, Jin C, Zheng M, Wu N, Jiang C, Li L. Patient-derived SARS-CoV-2 mutations impact viral replication dynamics and infectivity in vitro and with clinical implications in vivo. *Cell Discov* 2020;6(1):76.
40. SARS-CoV-2 Varyantları Hakkında Sık Sorulan Sorular, Klimud, 2021
https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/SARS-CoV-2_varyantlar_SSS.pdf (Erişim Tarihi:15.06.2021)
41. SARS-CoV-2 Variants of Concern and Variants of Interest, updated 15 June 2021, WHO, 2021, <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (Erişim Tarihi:15.06.2021)
42. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions Updated June 15 2021, CDC, 2021, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html> (Erişim Tarihi:15.06.2021)
43. Chen B, Tian EK, He B, Tian L, Han R, Wang S, Xiang Q, Zhang S, El Arnaout T, Cheng W. Overview of lethal human coronaviruses. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1):89.
44. Liu J, Xie W, Wang Y, Xiong Y, Chen S, Han J, Wu Q. A comparative overview of COVID-19, MERS and SARS: Review article. *International Journal of Surgery* 2020;81:1-8.
45. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol* 2020;41(12):1100-1115.
46. Ding S, Liang TJ. Is SARS-CoV-2 Also an Enteric Pathogen With Potential Fecal-Oral Transmission? A COVID-19 Virological and Clinical Review. *Gastroenterology* 2020;159(1):53-61.

47. Çelik Şİ. Allojenik Kemik İliği Alıcılarında Viral Solunum Yolu Enfeksiyonu Etkenlerinin Multiplex-PZR İle Araştırılması. Doktora Tezi, Ankara, 2019
48. Peteranderl C, Herold S, Schmoldt C. Human Influenza Virus Infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2016;37(4):487-500.
49. Shaw MW, Xu X, Li Y, Normand S, Ueki RT, Kunimoto GY, Hall H, Klimov A, Cox NJ, Subbarao K. Reappearance and global spread of variants of influenza B/Victoria/2/87 lineage viruses in the 2000-2001 and 2001-2002 seasons. *Virology* 2002;303(1):1-8.
50. Saunders-Hastings PR, Krewski D. Reviewing the History of Pandemic Influenza: Understanding Patterns of Emergence and Transmission. *Pathogens* 2016;5(4): 66.
51. Asha K, Kumar B. Emerging Influenza D Virus Threat: What We Know so Far! *J Clin Med* 2019;8(2):192.
52. Branche AR, Falsey AR. Parainfluenza Virus Infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2016; 37(4): 538-54.
53. Fry AM, Curns AT, Harbour K, Hutwagner L, Holman RC, Anderson LJ. Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990-2004. *Clin Infect Dis* 2006;43(8):1016-22.
54. Kahn JS. Epidemiology of human metapneumovirus. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(3):546-57.
55. Huck B, Scharf G, Neumann-Haefelin D, Puppe W, Weigl J, Falcone V. Novel human metapneumovirus sublineage. *Emerging Infectious Diseases* 2006;12(1):147-50.

56. Perk Y, Özdil M. Respiratory syncytial virüs infections in neonates and infants. *Turk Pediatri Ars* 2018;53(2):63-70.
57. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology* 8th Ed, Philadelphia: Elsevier Health Sciences 2016: 418-424.
58. Bizot E, Bousquet A, Charpié M, Coquelin F, Lefevre S, Le Lorier J, Patin M, Sée P, Sarfati E, Walle S, Visseaux B, Basmaci R. Rhinovirus: A Narrative Review on Its Genetic Characteristics, Pediatric Clinical Presentations and Pathogenesis. *Front Pediatr* 2021;9:643219.
59. Jacobs SE, Lamson DM, St George K, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev* 2013;26(1):135-62.
60. Sun L, Meijer A, Froeyen M, Zhang L, Thibaut HJ, Baggen J, George S, Vernachio J, van Kuppeveld FJ, Leyssen P, Hilgenfeld R, Neyts J, Delang L. Antiviral Activity of Broad-Spectrum and Enterovirus-Specific Inhibitors against Clinical Isolates of Enterovirus D68. *Antimicrob Agents Chemother* 2015 ;59(12):7782-5.
61. Principi N, Esposito S. Enterovirus D-68: an emerging cause of infection. *Expert Rev Respir Med* 2015;9(6):711-9.
62. Chieochansin T, Vichiwattana P, Korkong S, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Molecular epidemiology, genome characterization, and recombination event of human parechovirus. *Virology* 2011;421(2):159-66.
63. Sridhar A, Karelehto E, Brouwer L, Pajkrt D, Wolthers KC. Parechovirus A Pathogenesis and the Enigma of Genotype A-3. *Viruses* 2019;11(11):1062.
64. Schildgen O. Human bocavirus: lessons learned to date. *Pathogens* 2013;2(1):1-12.

65. Guido M, Tumolo MR, Verri T, Romano A, Serio F, De Giorgi M, De Donno A, Bagordo F, Zizza A. Human bocavirus: Current knowledge and future challenges. *World J Gastroenterol* 2016;22(39):8684-8697.
66. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(36):12891-6.
67. Kapoor A, Simmonds P, Slikas E, Li L, Bodhidatta L, Sethabutr O, Triki H, Bahri O, Oderinde BS, Baba MM, Bukbuk DN, Besser J, Bartkus J, Delwart E. Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections. *J Infect Dis* 2010;201(11):1633-43.
68. Malta FC, Varella RB, Guimarães MAAM, Miagostovich MP, Fumian TM. Human Bocavirus in Brazil: Molecular Epidemiology, Viral Load and Co-Infections. *Pathogens* 2020;9(8):645.
69. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci* 2020;50(SI-1):549-556.
70. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS) Epidemiology Working Group and the participants at the Global Meeting on the Epidemiology of SARS, 16-17 May 2003. <https://www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf> (Erişim Tarihi: 18.06.2021)
71. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect* 2020;26(6):729-734.
72. COVID-19 Pandemi Değerlendirme Raporu. Ankara: Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları, 2020, TÜBA Raporları No: 34.

<http://www.tuba.gov.tr/files/images/2020/kovidraporu/COVID-19%20Raporu-Final%2B.pdf> (Erişim Tarihi:20.06.2021)

73. Tatar B, Adar P. SARS-CoV-2: Mikrobiyoloji Ve Epidemiyoloji. İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi 2020;30:27-35.
74. Fırat M, Yücesan B, Özkan Ö. Türkiye’de Tespit Edilen SARS-CoV-2 Endişe Verici Varyantları–Çankırı İli Özelinde Pandemiye Genel Bakış. Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi 2021; 4(2): 138-144.
75. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 2020, <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-COVID-19-final-report.pdf> (Erişim tarihi 15.06.2021)
76. Webster RG, Govorkova EA. Continuing challenges in influenza. Ann N Y Acad Sci 2014;1323(1):115-39.
77. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. Emerg Infect Dis 2006;12(1):9-14.
78. Sezen F. İnfluenza Pandemileri. Türk Hij. Den. Biyol. Derg. 2009;66(ER-2):21-24
79. Şanlı K. İnfluenza virüsü ve domuz gribi. JOPP Derg 20102;(1):4-12.
80. Vemula SV, Zhao J, Liu J, Wang X, Biswas S, Hewlett I. Current Approaches for Diagnosis of Influenza Virus Infections in Humans. Viruses 2016;8(4): 96.
81. Francis ME, King ML, Kelvin AA. Back to the Future for Influenza Preimmunity-Looking Back at Influenza Virus History to Infer the Outcome of Future Infections. Viruses 2019;11(2):122.

82. Patterson TL, Semple SJ, Staines H, Lozada R, Orozovich P, Bucardo J, Philbin MM, Pu M, Fraga M, Amaro H, Torre Ade L, Martinez G, Magis-Rodríguez C, Strathdee SA. Prevalence and correlates of HIV infection among female sex workers in 2 Mexico-US border cities. *J Infect Dis.* 2008;197(5):728-32.
83. Russell E, Ison MG. Parainfluenza Virus in the Hospitalized Adult. *Clin Infect Dis* 2017 ;65(9):1570-1576.
84. Elboukari H, Ashraf M. Parainfluenza Virus. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. PMID: 32809554.
85. Wang X, Li Y, Deloria-Knoll M, Madhi SA, Cohen C, Ali A, Basnet S, Bassat Q, Brooks WA, Chittaganpitch M, Echavarria M, Fasce RA, Goswami D, Hirve S, Homaira N, Howie SRC, Kotloff KL, Khuri-Bulos N, Krishnan A, Lucero MG, Lupisan S, Mira-Iglesias A, Moore DP, Moraleda C, Nunes M, Oshitani H, Owor BE, Polack FP, O'Brien KL, Rasmussen ZA, Rath BA, Salimi V, Scott JAG, Simões EAF, Strand TA, Thea DM, Treurnicht FK, Vaccari LC, Yoshida LM, Zar HJ, Campbell H, Nair H; Respiratory Virus Global Epidemiology Network. Global burden of acute lower respiratory infection associated with human metapneumovirus in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health* 2021;9(1):e33-e43.
86. Cox RG, Williams JV. Breaking in: human metapneumovirus fusion and entry. *Viruses* 2013;5(1):192-210.
87. Haas LE, Thijsen SF, van Elden L, Heemstra KA. Human metapneumovirus in adults. *Viruses* 2013;5(1):87-110.
88. Parikh RC, McLaurin KK, Margulis AV, Mauskopf J, Ambrose CS, Pavilack M, Candrilli SD. Chronologic Age at Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Among Preterm and Term Infants in the United

States. Infect Dis Ther 2017;6(4):477-486.

89. Fox JP, Brandt CD, Wassermann FE, Hall CE, Spigland I, Kogon A, Elveback LR. The virus watch program: a continuing surveillance of viral infections in metropolitan New York families. VI. Observations of adenovirus infections: virus excretion patterns, antibody response, efficiency of surveillance, patterns of infections, and relation to illness. Am J Epidemiol. 1969;89(1):25-50.
90. Lynch JP 3rd, Kajon AE. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. Semin Respir Crit Care Med 2016;37(4):586-602.
91. Gern JE. The ABCs of rhinoviruses, wheezing, and asthma. J Virol 2010;84(15):7418-26.
92. Baggen J, Thibaut HJ, Strating JRPM, van Kuppeveld FJM. The life cycle of non-polio enteroviruses and how to target it. Nat Rev Microbiol. 2018;16(6):368-381.
93. Qiu J, Söderlund-Venermo M, Young NS. Human Parvoviruses. Clin Microbiol Rev 2017;30(1):43-113.
94. Arslan A, Çiçek C, Saz EU, Gülen F, Karakuş HS. Viral Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Tanısında Bir Multipleks PZR Yönteminin Performansının Değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2016; 46(4): 159-164.
95. Başok E, Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Çocuklarda Sık Görülen Viral Etkenlerin Çeşitli Yöntemlerle Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, 2018.

96. Miller MB. Opinion on Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology. Clin Chem 2020;66(1):42-44.
97. Schmitz JE, Tang YW. The GenMark ePlex®: another weapon in the syndromic arsenal for infection diagnosis. Future Microbiology 2018;13(16):1697-1708.
98. Dien Bard J, Alby K. Point-Counterpoint: Meningitis/Encephalitis Syndromic Testing in the Clinical Laboratory. J Clin Microbiol. 2018;56(4):e00018-18.
99. Hanson KE, Couturier MR. Multiplexed Molecular Diagnostics for Respiratory, Gastrointestinal, and Central Nervous System Infections. Clin Infect Dis 2016;63(10):1361-1367.
100. Kuşkuçcu MA, Mete B, Tabak F, Midilli K. Yetişkinlerde Solunum Yolu Viral Etkenlerinin 2010-2018 Yılları Arasındaki Prevalansı ve Mevsimsel Dağılımı. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2020; 50(1): 21-26.
101. Yiğit S, Sarzhanova S, Dizbay M, Çağlar K, Bozdayı G, Ss-062 Pandemi Döneminde Sars-Cov-2 Ve Diğer Solunum Yolu Viral Etkenlerinin Birlikteliklerinin Değerlendirilmesi, TMC Çevrim içi Mikrobiyoloji Sempozyumu Bildiri Kitabı, 25-27 Aralık 2020, 116.
102. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2020;81(2):266-275.
103. Demirhan R, Çimenoglu B, Yılmaz E. The Effects Of Hospital Organization On Treatment During COVID-19 Pandemic. South. Clin. Ist. Euras. 2020; 31(2).

104. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. WHO, 2020.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331329/WHO-COVID-19-laboratory-2020.4-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (Erişim tarihi 15.06.2021)
105. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji Ve Tanı. Sağlık Bakanlığı Ankara, 2020.
<https://Covid19.Saglik.Gov.Tr/Eklenti/39551/0/COVID-19rehberigenelbilgiler epidemiyoloji vetanipdf.Pdf> (Erişim tarihi 15.06.2021)
106. Chung HY, Jian MJ, Chang CK, Lin JC, Yeh KM, Chen CW, Chiu SK, Wang YH, Liao SJ, Li SY, Hsieh SS, Tsai SH, Perng CL, Yang JR, Liu MT, Chang FY, Shang HS. Novel dual multiplex real-time RT-PCR assays for the rapid detection of SARS-CoV-2, influenza A/B, and respiratory syncytial virus using the BD MAX open system. *Emerging Microbes & Infections* 2021;10(1):161-166.
107. Aktürk H, Sütçü M, Badur S, Törün SH, Çıtak A, Erol OB, Somer A, Salman N. Evaluation of epidemiological and clinical features of influenza and other respiratory viruses. *Turk Pediatri Ars.* 2015;50(4):217-25.
108. Tanrıverdi ES, Yakupoğulları Y, Otlı B. COVID-19 Tanısı: Serolojik Ve Moleküler Testler. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2020;29(Özel Sayı 1):31-37.
109. Arens M. Methods for subtyping and molecular comparison of human viral genomes. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(4):612-26.
110. Nextstrain SARS-CoV-2 resources, <https://nextstrain.org/sars-cov-2> (Erişim tarihi 15.06.2021)

111. Shu Y, McCauley J. GISAID: Global initiative on sharing all influenza data - from vision to reality. *Euro Surveill* 2017;22(13):30494.
112. Tsukagoshi H, Ishioka T, Noda M, Kozawa K, Kimura H. Molecular epidemiology of respiratory viruses in virus-induced asthma. *Front Microbiol* 2013 ;4:278.
113. COVID-19 (SARS-Cov-2 Enfeksiyonu) Çocuk Hasta Yönetimi Ve Tedavi. Sağlık Bakanlığı Ankara, 2021.
<https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40739/0/COVID-19rehbericocukhastayonetimivetedavipdf.Pdf> (Erişim tarihi 15.06.2021)
114. COVID-19 (SARS-Cov-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. Sağlık Bakanlığı Ankara, 2021.
<https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/COVID-19rehberieriskinhastayonetimivetedavipdf.pdf> (Erişim tarihi 15.06.2021)
115. Azap A. COVID-19 Aşıları: Tünelin Ucundaki Işık. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2020;29(Özel Sayı 1):94-100
116. Ceyhan M, Oncel EK, Badur S, Ciblak MA, Alhan E, Celik US, Parlakay AO. Effectiveness of a new bioequivalent formulation of oseltamivir (Enfluvir®) on 2010–2011 seasonal influenza viruses: an open phase IV study. *International Journal of Infectious Diseases* 2012; 16(4): e273-e278.
117. Pandemik İnfluenza Ulusal Hazırlık Planı. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2019.
https://Grip.Gov.Tr/Depo/Saglik-Calisanlari/Ulusal_Pandemi_Plani.Pdf (Erişim tarihi 15.06.2021)
118. Hayden FG. Perspectives on antiviral use during pandemic influenza. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356(1416):1877-84.

119. Davies Wl, Grunert Rr, Haff Rf, Mcgahen Jw, Neumayer Em, Paulshock M, Watts Jc, Wood Tr, Hermann Ec, Hoffmann Ce. Antiviral Activity Of 1-Adamantanamine (Amantadine). Science 1964;144(3620):862-3.
120. Watanabe T, Kawaoka Y. Influenza virus-host interactomes as a basis for antiviral drug development. Current Opinion in Virology 2015;14:71-8.
121. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2021-2022 northern hemisphere influenza season, WHO, 2020, Accessed: Jan. 04, 2021. [Online]. Available: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/202102_recommendation.pdf?sfvrsn=8639f6be_3&download=true (Erişim Tarihi: 20.06.2021)
122. Papadopoulos NG, Megremis S, Kitsioulis NA, Vangelatou O, West P, Xepapadaki P. Promising approaches for the treatment and prevention of viral respiratory illnesses. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(4):921-932.
123. Wildenbeest JG, van den Broek PJ, Benschop KS, Koen G, Wierenga PC, Vossen AC, Kuijpers TW, Wolthers KC. Pleconaril revisited: clinical course of chronic enteroviral meningoencephalitis after treatment correlates with in vitro susceptibility. Antivir Ther 2012;17(3):459-66.
124. Tütenyurd M. K. Solunum Yolu Viral Enfeksiyon Etkenlerinin Saptanmasında In-House PCR Optimizasyonu. Doktora Tezi, İstanbul, 2013.
125. Gölbaşı SD, Metintaş S. Dünya Sağlık Örgütü'nün COVID-19 Pandemisinde Küresel Sürveyans Çalışmaları. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi 2020;5(COVID-19 Özel Sayısı):184-213.
126. Choi SH. Beyond the Routine Influenza Surveillance. Infect Chemother 2016;48(4):344-346.

127. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, Li PH, Tan SY, Chang Q, Xie JP, Liu XQ, Xu J, Li DX, Yuen KY, Peiris, Guan Y. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003;362(9393):1353-8.
128. Tatar B, Adar P. SARS-CoV-2: Mikrobiyoloji Ve Epidemiyoloji. *Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi* 2020;30(Ek sayı):27-35
129. Benkouiten S, Charrel R, Belhouchat K, Drali T, Salez N, Nougairede A, Zandotti C, Memish ZA, al Masri M, Gaillard C, Parola P, Brouqui P, Gautret P. Circulation of respiratory viruses among pilgrims during the 2012 Hajj pilgrimage. *Clin Infect Dis* 2013;57(7):992-1000.
130. Memish ZA, Almasri M, Turkestani A, Al-Shangiti AM, Yezli S. Etiology of severe community-acquired pneumonia during the 2013 Hajj-part of the MERS-CoV surveillance program. *International Journal of Infectious Diseases* 2014;25:186-90.
131. Kong WH, Li Y, Peng MW, Kong DG, Yang XB, Wang L, Liu MQ. SARS-CoV-2 detection in patients with influenza-like illness. *Nature Microbiology* 2020;5(5):675-678.
132. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 ;395(10223):497-506.
133. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis* 2020;94:44-48.
134. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC,

- Poon RW, Tsoi HW, Lo SK, Chan KH, Poon VK, Chan WM, Ip JD, Cai JP, Cheng VC, Chen H, Hui CK, Yuen KY. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395(10223):514-523.
135. Wee LE, Ko KKK, Ho WQ, Kwek GTC, Tan TT, Wijaya L. Community-acquired viral respiratory infections amongst hospitalized inpatients during a COVID-19 outbreak in Singapore: co-infection and clinical outcomes. *Journal of Clinical Virology* 2020;128:104436.
 136. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020 Sep;92(9):1549-1555.
 137. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507-513.
 138. Lin D, Liu L, Zhang M, Hu Y, Yang Q, Guo J, Guo Y, Dai Y, Xu Y, Cai Y, Chen X, Zhang Z, Huang K. Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected patients. *Science China Life Sciences* 2020;63(4):606-609.
 139. Sullivan SG, Carlson S, Cheng AC, Chilver MB, Dwyer DE, Irwin M, Kok J, Macartney K, MacLachlan J, Minney-Smith C, Smith D, Stocks N, Taylor J, Barr IG. Where has all the influenza gone? The impact of COVID-19 on the circulation of influenza and other respiratory viruses, Australia, March to September 2020. *Euro Surveill* 2020;25(47):2001847.
 140. Huang QS, Wood T, Jelley L, Jennings T, Jefferies S, Daniells K, Nesdale A, Dowell T, Turner N, Campbell-Stokes P, Balm M, Dobinson HC, Grant

CC, James S, Aminisani N, Ralston J, Gunn W, Bocacao J, Danielewicz J, Moncrieff T, McNeill A, Lopez L, Waite B, Kiedrzyński T, Schrader H, Gray R, Cook K, Currin D, Engelbrecht C, Tapurau W, Emmerton L, Martin M, Baker MG, Taylor S, Trenholme A, Wong C, Lawrence S, McArthur C, Stanley A, Roberts S, Rahnama F, Bennett J, Mansell C, Dilcher M, Werno A, Grant J, van der Linden A, Youngblood B, Thomas PG; NPIsImpactOnFlu Consortium, Webby RJ. Impact of the COVID-19 nonpharmaceutical interventions on influenza and other respiratory viral infections in New Zealand. *Nat Commun*. 2021;12(1):1001.

141. Yum S, Hong K, Sohn S, Kim J, Chun BC. Trends in Viral Respiratory Infections During COVID-19 Pandemic, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2021;27(6):1685-1688.
142. Oster Y, Michael-Gayego A, Rivkin M, Levinson L, Wolf DG, Nir-Paz R. Decreased prevalence rate of respiratory pathogens in hospitalized patients during the COVID-19 pandemic: possible role for public health containment measures? *Clin Microbiol Infect* 2020;27(5):811–2.
143. Itaya T, Furuse Y, Jindai K. Does COVID-19 infection impact on the trend of seasonal influenza infection? 11 countries and regions, from 2014 to 2020. *Int J Infect Dis* 2020;97:78-80.
144. Tokak S, Gülseren YD, Özdemir M. Solunum Yolu Enfeksiyonlu Çocuklarda Saptanan Viral Etkenlerin Epidemiyolojisi ve Mevsim Dağılımının Belirlenmesi. *J Pediatr Inf* 2019;13(4):192.
145. Özdemir A, Alp A, Pınar A, Ps-089 SARS-CoV-2 ve Diğer Solunum Yolu Patojenlerinin Koenfeksiyon Oranının Retrospektif Araştırılması. TMC Çevrim içi Mikrobiyoloji Sempozyumu Bildiri Kitabı, 25-27 Aralık 2020, 373.
146. Kılıç SG, Türk AH, Vezir S, Evren E, Us E, Karahan ZC. Ss-108 2017-

2020 Yıllarında Solunum Yolu Vira Enfeksiyon Etkenlerinin Dağılımı, TMC Çevrim içi Mikrobiyoloji Sempozyumu Bildiri Kitabı, 25-27 Aralık 2020, 108.

147. Lo JY, Tsang TH, Leung YH, Yeung EY, Wu T, Lim WW. Respiratory infections during SARS outbreak, Hong Kong, 2003. *Emerging Infectious Diseases* 2005;11(11):1738-41.
148. Lau JT, Yang X, Tsui HY, Kim JH. Impacts of SARS on health-seeking behaviors in general population in Hong Kong. *Preventive Medicine* 2005;41(2):454-62.
149. Benkouiten S, Brouqui P, Gautret P. Non-pharmaceutical interventions for the prevention of respiratory tract infections during Hajj pilgrimage. *Travel Med Infect Dis* 2014;12(5):429-42.
150. Veldhoen M, Simas JP. Endemic SARS-CoV-2 will maintain post-pandemic immunity. *Nat Rev Immunol* 2021;21(3):131-132.
151. Özlü A, Öztaş D. Yeni Corona Pandemisi (COVID-19) İle Mücadelede Geçmişten Ders Çıkartmak. *Ankara Medical Journal* 2020; 20(2): 468-481.