



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 PANDEMİSİ SONRASI SEZONSAL VİRAL SOLUNUM YOLU
ENFEKSİYONLARININ ETİYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Buşra ŞİMŞEK

UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2024



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 PANDEMİSİ SONRASI SEZONSAL VİRAL SOLUNUM YOLU
ENFEKSİYONLARININ ETİYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Buşra ŞİMŞEK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Müsemma ALAGÖZ KARABEL

DİYARBAKIR -2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitim sürecimde desteğini her zaman hissettiğim ve bu tezin hazırlanmasında değerli katkılarını sunan tez hocam Doç.Dr. Müsemma Alagöz KARABEL'e ve tezimi hazırlarken yardımını esirmeyen Doç.Dr. Nida ÖZCAN hocama içten teşekkürlerimi sunarım.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları eğitimimizde bizlere bilgi ve deneyimlerini aktaran ve çalışmaya başladığım günden bu yana birikim ve deneyimlerinden yararlandığım, akademik anlamda kendimi geliştirmemde büyük katkıları olan Dicle Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Alper AKIN, Prof.Dr. Murat SÖKER, Prof. Dr. Mustafa TAŞKESEN, Prof.Dr. Ayfer Gözü PİRİNÇÇİOĞLU, Prof.Dr. İlyas YOLBAŞ, Prof.Dr. Velat ŞEN, Prof.Dr. Sabahattin ERTUĞRUL, Doç.Dr. Fesih AKTAR, Doç.Dr. Edip ÜNAL, Doç.Dr. Kamil YILMAZ, Doç.Dr. Mehmet TÜRE, Doç.Dr. Halil KOCAMAZ, Dr.Öğr.Üyesi Veysiye Hülya ÜZEL, Dr.Öğr.Üyesi Ahmet KAN, Dr. Öğr. Üyesi Rojan İPEK, Dr. Öğr. Üyesi Asuman AKAR hocalarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanma aşamasında bana destek olan değerli mesai arkadaşlarım; asistanlar, hemşireler, personeller ve öğrenci kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelebilmemdeki en büyük pay sahibi, tüm sıkıntımı ve mutluluğumu paylaşan, hayatım boyunca desteğini ve sevgisini esirgemeyen sevgili aileme de sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Buşra ŞİMŞEK

DİYARBAKIR -2024

ÖZET

Covid-19 Pandemisi Sonrası Sezonel Viral Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Etiyolojik Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Akut solunum yolu enfeksiyonları, çocuklarda önemli ölüm sebepleri arasında yer alır. En sık sebebi beş yaşında küçük çocuklarda, viral etkenlerdir. Bu etkenlerden İnfluenza, Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV) ve Parainfluenza virüsleri genellikle epidemilere; Human Koronavirüs (HCoV), Human Rhinovirüs, ve Adenovirüsler ise endemik enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Bu çalışma ile, Covid-19 pandemisi sonrası Dicle Üniversitesi Çocuk Hastanesi'ne başvuran ve etkeni saptamak amacıyla gerçek zamanlı PCR testi (RT-PCR) ile hastalarda patojenlerin tanımlanması ve hastaya bağlı değişkenlerle olan ilişkisinin retrospektif olarak incelenmesi yoluyla pandemi sonrası döneme ilişkin risk faktörlerini, mevsimsel farklılıkları ve etiyolojik viral patojenleri belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi'ne Ekim 2022-Mayıs 2023 tarihleri arasında başvuran ve “Solunum Yolu RT-qPCR MX-24S Paneli” çalışılan 1 ay- 18 yaş arası hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Olgular viral etken tespit edilen ve edilmeyenler olarak sınıflandırılarak, demografik, klinik, fizik muayene bulguları, hangi patojenin saptandığı, yatış süresi ve ek hastalık durumu açısından karşılaştırıldı. Solunum Yolu RT-qPCR MX-24S Paneli ile etken saptanan hastalar Grup 1, etken saptanmayanlar Grup 2 olarak kabul edildi.

Bulgular: 204 tanesi erkek 330 hasta çalışmaya alındı. Yaş ortalaması $52,04 \pm 50,39$ ay (min=1; max=180) idi. Hastaneye yatış oranı % 40,9 idi. Rt-PCR pozitifliği ile yaş, eşlik eden ek hastalık varlığı, ateş, öksürük, solunum sıkıntısı, göğüs ağrısı, bulantı kusma, döküntü ve el-ayak soyulması gibi başvuru şikayetleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,035$, $p=0,039$, $p=0,003$, $p=0,031$, $p=0,043$, $p=0,050$, $p=0,008$). En sık İnfluenza A virüsü ($n=47$; %14,2) saptandı, en sık ($n=35$; %74,5)'i Ocak ayında pik yaptığı görüldü. Ko-enfeksiyonlar içerisinde en sık gözlenen virüs birlikteliği ise %27,2 ile Adenovirus-RSV ve %27,2 ile HCoV- RSV arasında idi. Bakteriyel süperenfeksiyon etkenlerinden sadece Haemophilus Influenzae ile hastane yatışı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,017$).

Sonuç: Hızlı, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir yöntem olan Rt-PCR ile solunum yolu enfeksiyonlarının viral etkenlerinin tespit edilmesi; uygun antiviral tedavilerin

başlanması, gereksiz antibiyotik kullanımının sonlandırılması, viral etkenlerin mevsimsel dağılımlarının ve hedef yaş gruplarının belirlenmesi yoluyla halk sağlığı için gerekli önlemlerin alınmasına katkı sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: : Solunum yolu virüsü, COVID-19, koenfeksiyon, gerçek zamanlı PCR, çocuk.

ABSTRACT

The Etiological Evaluation of Seasonal Viral Respiratory Tract Infections After the Covid-19 Pandemic

Introduction and Purpose: Acute respiratory infections are among the leading causes of death in children. The most common cause in children under five years of age is viral agents. Among these agents, İnfluenza, Respiratory Syncytial Virus (RSV) and Parainfluenza (PIV) viruses usually cause epidemics, while Human Coronavirus (HCoV), Human Rhinovirus (HRV), and Adenoviruses cause endemic infections. In this study, we aimed to determine the risk factors, seasonal differences and etiologic viral pathogens related to the post-pandemic period by retrospectively examining the identification of pathogens in patients admitted to Dicle University Children's Hospital after the Covid 19 pandemic with real-time PCR test (RT-PCR) to detect the causative agent and the relationship with patient-related variables.

Materials and Methods: In this study, all patients between the ages of 1 month and 18 years who were admitted to Dicle University Medical Faculty (DUTF), Children's Hospital between 01.10.2022-01.05.2023 and in whom "Respiratory RT-qPCR MX-24S Panel" was studied were compared in terms of demographic, clinical, physical examination findings, which pathogen was detected, duration of hospitalization and comorbidity status. Patients in whom the causative agent was detected by Respiratory RT-qPCR MX-24S Panel were considered as Group 1 and those in whom the causative agent was not detected were considered as Group 2.

Results: 330 patients, 204 of whom were male, were included in the study. The mean age was 52.04 ± 50.39 months (min=1 max=180). Hospitalisation rate was 40.9%. A statistically significant correlation was found between Rt-PCR positivity and age groups, presence of comorbidities, presenting complaints such as fever, cough, respiratory distress, chest pain, nausea and vomiting, rash and peeling of hands and feet ($p=0.001$, $p<0.001$, $p=0.035$, $p=0.039$, $p=0.003$, $p=0.031$, $p=0.043$, $p=0.050$, $p=0.008$, respectively).

Influenza A virus was most frequently detected in (n=47;14.2%) patients, (n=35;74.5%) in January and 9(19.1%) in December. The most common virus co-infections were Adenovirus-RSV with a rate of 27.2% and HCoV-RSV with a rate of 27.2%. Among the bacterial superinfection agents, only Haemophilus influenzae was found to be statistically significantly associated with hospitalisation (p=0.017).

Conclusion: PCR, which is a rapid method with high sensitivity and specificity, enables the detection of viral agents of respiratory tract infections, the initiation of appropriate antiviral treatments, the termination of unnecessary antibiotic use, and the determination of the seasonal distribution of viral agents and target age groups and the necessary measures for public health.

Keywords: Respiratory virus, COVID-19, coinfection, real-time PCR, child.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları	3
2.1.1. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları	3
2.1.1.1 Nazofarenjit.....	3
2.1.1.2 Akut Farenjit	4
2.1.1.3 Akut Otitis Media	4
2.1.1.4 Akut Rinosinüzit	4
2.1.1.5 Krup Sendromu.....	5
2.1.1.6 Akut Larenjit.....	5
2.1.2. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları.....	5
2.1.2.1. Pnömoni	6
2.1.2.2. Bronşiyolit.....	8
2.2. Respiratuvar Sinsisyal Virüs(RSV).....	8
2.2.1. RSV Epidemiyoloji.....	9
2.2.2. RSV Patogenez ve Patofizyoloji	10
2.2.3. RSV Klinik bulgular	11

2.2.4. RSV Tedavi.....	11
2.2.4.1. Destekleyici bakım.....	11
2.2.4.2. Farmakolojik Terapi.....	12
2.3. İnfluenza ve Parainfluenza Virüsleri	13
2.3.1. İnfluenza Virüsü.....	13
2.3.1.1. İnfluenza Patogenezinin Moleküler Temelleri.....	13
2.3.1.2. Belirti ve bulgular	14
2.3.1.3. Epidemioloji.....	14
2.3.1.4. Tanı	15
2.3.1.5. Tedavi	15
2.3.1.6. Önleme.....	16
2.3.2. Parainfluenza virüsü.....	16
2.3.2.1. Klinik	17
2.3.2.2. Tanı	18
2.3.2.3. Tedavi	18
2.4. İnsan Metapnömovirüsü	19
2.4.1. Epidemiyoloji.....	19
2.4.2. Klinik bulgular	19
2.4.4. Tanı.....	20
2.4.5. Tedavi.....	21
2.5. İnsan Rinovirüs(HRV).....	21
2.5.1. İnsan Rinovirüs Yapısı.....	21
2.5.2. Epidemiyoloji ve Klinik bulgular.....	21
2.6. İnsan Bocavirüs(HBoV).....	22
2.6.1. İnsan Bocavirüsü Moleküler Biyolojisi.....	22
2.6.2. Epidemiyoloji.....	22

2.6.3. Patogenez	23
2.6.4. Tanı ve Tedavi:.....	23
2.7. Coronavirüs.....	23
2.7.1. Viroloji	23
2.7.2. Patoloji	24
2.7.3. Epidemiyoloji.....	24
2.7.4. Klinik.....	24
2.7.5. Tanı ve tedavi	25
2.7.6. COVID-19.....	25
2.7.6. 1. COVID-19 tanısı	25
2.7.6. 2. COVID-19 kliniği	25
2.7.6. 3. Türkiye’de Pandemi Süreci	26
2.8. Viral Etkenler için Laboratuvar Testleri.....	27
2.8.1. Örneklerin Alınması.....	27
2.8.2. Kültür testleri.....	28
2.8.3. Hızlı antijen testi	29
2.8.4. Floresan antikor testi	29
2.8.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu	29
2.8.6. Serolojik Tanı Testleri.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	31
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	52
7. KAYNAKLAR.....	53

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Çocuklardaki ASYE ve Önemli Etkenler.....	6
Tablo 2. RSV ve İnsan Metapneumovirüs ile ilişkili ASYE genel klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin karşılaştırılması	20
Tablo 3. Solunum yolu enfeksiyonuna sebep olan viral patojen etkenlerin farklı tanı testlerinin test özellikleri.....	28
Tablo 4. Bio-Speedy® Solunum Yolu RT-qPCR MX-24 Panel kit içeriği.....	32
Tablo 5. PCR Reaksiyon Kurulumu.....	33
Tablo 6. Gruplar arasında hastaların cinsiyet, yaş grubu ve klinik sonlanım özelliklerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 7. Gruplar arasında hastaların yaş, vücut ağırlığı ve yatış süresi karşılaştırılması	35
Tablo 8. Gruplar arasında hastaların tanı ve ek hastalık özelliklerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 9. Konjenital kalp hastalıkları, immun suprese durumlar ve kronik akciğer hastalıklarının dağılımı.....	37
Tablo 10. Gruplar arasında hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması	39
Tablo 11. Gruplar arasında hastaların başvuru aylarına göre karşılaştırılması	40
Tablo 12. Başvuru ayına göre saptanan virüslerin sayı ve yüzdeleri.....	41
Tablo 13. Saptanan virüs birliktelikleri.....	41
Tablo 14. Viral koenfeksiyon olan ve olmayan hastaların hastane yatışı, cinsiyet, komorbidite ve başvuru aylarına göre karşılaştırılması.....	42
Tablo 15. Bakteriyel süperenfeksiyon etkenlerin hastane yatışı olup olmamasına göre karşılaştırılması.....	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Rt-PCR test sonucuna göre etkenlerin dağılımı.....38

Şekil 2. Rt-PCR test sonucuna göre bakteriyel etkenlerin dağılımı.....43



KISALTMALAR

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

RSV : Respiratuvar Sinsityal Virüs

HBoV : Human Bokavirüs

HPIV :Human Parainfluenza Virüs

HMPV :Human Metapnömovirüs

HCoV :Human Coronavirüs

HSV :Herpes Simpleks Virüsü

CMV :Sitomegalovirüs

ÜSYE :Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları

ASYE :Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

ESH :Eritrosit Sedimentasyon Hızı

CRP :C-Reaktif Protein

AAP :Amerikan Pediatri Akademisi

RT-PCR :Ters Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu

EV : Enterovirüs

HPeV :İnsan Parekovirüs

HAdV :İnsan Adenovirüs

M-PCR :Multipleks PCR

Hib : Haemophilus İnfluenza b

AOM :Akut Orta Kulak İltihabı

ÇYBÜ:Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pandemi; dünya çapında birden çok ülkeye ya da kıtaya yayılarak etkileyen salgın hastalıklar olarak adlandırılır. Çin'deki Hubei eyaleti Wuhan şehrinde 2019 yılı Aralık sonlarında ortaya çıkan, sebebi saptanamayan bir pnömoni salgını insandan insana bulaşma yoluyla Çin'in diğer bölgelerine sonradan da tüm dünyaya yayılımı olmuştur. Bu pnömoninin nedeninin yeni bir tip insan Coronavirüsü (HCoV) olduğu tespit edilmiş ve şiddetli akut solunum sendromu - Coronavirüs 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2) olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra bu hastalık Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmış ve DSÖ 30 Ocak 2020 tarihinde bu yeni tip Coronavirüs (2019- nCoV) salgınını "Uluslararası Halk Sağlığı Acil Durumu" olarak ilan etmiştir. 11 Mart 2020 tarihi itibari ile 114 ülkede görülmüştür. Bu sebeple DSÖ bu tarihte virüsün hızlı yayılması ve ciddi klinik durumlara sebep olmasından dolayı COVID-19 pandemi olarak kabul edilmiştir. Ülkemizde ve tüm dünyada yaşayan insanları, hem bireysel hem de toplumsal olarak direkt ya da dolaylı şekilde etkilemiştir (1,2) .

Akut solunum yolu enfeksiyonları, çocuklarda önemli ölüm sebepleri arasında yer alır. Başlıca az gelişmiş ülkeler olmak üzere, tüm dünyada çocukluk yaş grubunda bulaşıcı hastalıklar nedeniyle hastane yatışı, morbidite ve mortalitenin önemli sebepleri arasında bulunmaktadır (3). Solunum yolu viral enfeksiyonları; basit bir üst solunum yolu enfeksiyonu(ÜSYE) olarak başlayıp daha sonra pnömoni, bronşiyolit ve altta yatan kronik bir akciğer hastalığı varlığında solunum yetersizliği gibi çok daha ağır sonuçlara sebep olabilmektedir.

Akut solunum yolu enfeksiyonlarına en sık bakteriler ve viral etkenler sebep olmaktadır. Akut solunum yolu enfeksiyonlarının en sık sebebi beş yaşında küçük çocuklarda, viral etkenlerdir (4). Bu enfeksiyonlara neden olan viral etkenlerden influenza, Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV) , Parainfluenza (PİV) ve İnfluenza virüsleri genellikle epidemilere; Human Coronavirus (HCoV), Human Rhinovirüs (HRV) ve Adenovirüsler ise endemik enfeksiyonlara sebep olmaktadır.

Son dönemlerde artan tanı yöntemleri akut solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olan HCoV, Human Metapnömovirüs (hMPV), Human Bocavirus (HBoV) gibi yeni viral etkenlerin izolasyonu ile viral etkenlerin epidemiyolojileri ile ilgili yapılan çalışmalar sayesinde, viral etkene bağlı enfeksiyonlarda başlıca tedavi destekleyici tedavi

uygulanmakta olsa da, yeni gelişmiş laboratuvar tanı yöntemlerinin katkısıyla viral etkenlerin yıllık, bölgesel ve mevsimsel dağılımı tespit edilerek bu enfeksiyonlara karşı erken dönemde önlem alınarak mevsimsel ve yıllık salgınlara neden olduğu bilinen viral etkenlerin tespit edilmesi ile hastalara klinik yaklaşım kolaylaşarak ve gereksiz antibiyotik kullanımını engellenecektir. Bununla birlikte viral nedenli akut solunum yolu enfeksiyonları sadece hasta çocukları etkilemez bununla beraber ebeveynlerin de iş günü kaybı ile önemli ekonomik kayıplara da sebep olur. Enfeksiyonlardan korunma ve kontrol önlemleri ile toplumda yayılımını azaltarak pandeminin başlangıcında enfekte olacak kişi sayısının azaltılması ve pandemi sebebiyle görülecek olguları azaltmak mümkün olabilir (5,6).

Viral etkenlere spesifik belirtiler çok az olması nedeniyle esas tanı laboratuvar tetkikleri ile konulmaktadır. Daha fazla zaman alan ve uygulaması zor klasik viral tanı testleri yerine, günümüzde geçerliliği kanıtlanan gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu [Real-time Polymerase Chain Reaction (Rt-PCR)] testlerinin tercih edilmesi ile solunum yolu virüslerinin Rt-PCR ile yüksek sensitivite ve spesifite ile tespit edilmesi mümkündür. Gerçek zamanlı revers transkripsiyon PCR [real-time reverse transcription PCR (rRT-PCR)], kalitatif tanı için en yaygın moleküler yöntemlerden biri olup Coronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisinin etkeni olan şiddetli SARS-CoV-2'nin klinik örneklerden saptanması için yaygın şekilde kullanılarak pandeminin kontrol altına alınması için gereken önlemlerin daha hızlı alınmasını sağlamıştır (7,8).

Bu çalışma ile, Covid 19 pandemisi sonrası Dicle Üniversitesi Çocuk Hastanesi'ne başvuran ve etkeni saptamak amacıyla "Solunum Yolu RT-qPCR MX-24S Paneli" çalışılan hastalarda patojenlerin tanımlanması ve hastaya bağlı değişkenlerle olan ilişkisinin retrospektif olarak incelenmesi ile pandemi süreci sonrası döneme ilişkin risk faktörleri, mevsimsel farklılıkları ve etiyolojik viral patojenleri belirlemek amaçlanmıştır. Enfeksiyondan korunma ve kontrol önlemlerini uygulayarak; enfeksiyonun toplumda yayılmasını azaltmak ve böylece pandeminin erken dönemlerinde enfekte olacak kişi sayısını ve pandemi nedeniyle ortaya çıkacak vakaları azaltmak mümkündür. Yapılan çalışmalarda Covid-19 pandemisinde, pandeminin kontrol altına alınması amacıyla uygulanan izolasyon tedbirlerinin hem İnfluenza ve Adenovirus gibi özellikle üst solunum yollarında enfeksiyona neden olan ajanlarla olan enfeksiyonların hem de yine geçirilen enfeksiyonların önemli bir sonucu olan astım ataklarının sıklığının azalmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir. İzolasyon kalktıktan sonra ortaya çıkacak olan

patojenlerin belirlenmesi ve risk faktörleriyle ilişkisinin araştırılması amacıyla yapmak istediğimiz çalışmamız bilindiği kadarıyla bölgemizden bildirilen ilk çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları

Akut solunum yolu enfeksiyonları, etiyoloji, klinik tablo, verilen tedavi ve prognoza göre ÜSVE ve alt solunum yolu enfeksiyonu (ASVE) şeklinde iki gruba ayrılır. Burun deliklerinden başlayıp vokal kordlara kadar olan hava yolları (ayrıca paranazal sinüsler, orta kulak ve larinksi de) üst solunum yolu olarak vokal kordların altında kalan trakea ve bronşlardan bronşiyollere ve alveollere kadar olan kısım ise alt solunum yolu olarak tanımlanmaktadır (6).

2.1.1. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları

En sık görülen bulaşıcı hastalıklar olup sinüzit, rinit, nazofarenjit, otit, akut farenjit/tonsillofarenjit, larenjit ve epiglotit bu grup içerisinde yer almaktadır. Bu hastalıklardan otit ve farenjit işitme kaybı ve akut romatizmal ateş gibi daha ağır klinik tablolara sebep olabilir. Sıklıkla viral patojenler sebebiyle görülmektedirler. Viral etiyolojiden; Adenovirüsler, HRV, RSV, İnfluenza, hMPV, HCoV, PIV ve diğer virüsler yer almaktadır (9).

ÜSVE beş yaş altı çocuklarda en sık görülen hastalık olup ÜSVE sıklığı, yaşadıkları yer veya ekonomik durumdan bağımsız olarak yılda yaklaşık 3-6 defa görülmektedir. ÜSVE sıklığı, ülkelerin gelir düzeyi ile ilişkilidir (10).

ÜSVE’de sıklıkla komplikasyonlar hastalıklardan daha önemli durumlara sebep olabilmektedir. Çocuklarda görülen akut viral solunum yolu enfeksiyonları, sinüslerin ve orta kulağın bakteriyel enfeksiyonlara daha yatkın olmasına sebep olmaktadır. Enfekte olan hastaların sekresyonlarının aspirasyonu ASVE oluşumuna zemin hazırlamaktadır (11).

2.1.1.1 Nazofarenjit

Üst solunum yolu enfeksiyonlarının en yaygın görülen türü olup üst solunum yollarını, akut etkileyen, kendini sınırlayabilen viral enfeksiyonu olarak tanımlanır. Viral etken, hastaların sekresyonları, virüs içeren damlacıklar ve temas yolu ile bulaşır (12).

İki yaş altı çocukluklarda daha sık olmak üzere yaklaşık bir yıl içinde 5-8 defa nazofarenjit görülebilir. Sıklıkla eylül-nisan ayları arasında görülmektedir. Nazofarenjit,

yaklaşık 200'den fazla farklı viral etken sebebiyle oluşabilir. En sık görülen viral etkenler %30-35 oran ile HRV ve %10 oran ile HCoV'dir. Etkenler arasında Mycoplasma pnömoni ve A grubu beta-hemolitik streptokoklar (GABHS) da bulunabilir. Bakteriyel etkenlerden S.Pneumoniae, S. Aureus, M.catarrhalis ve H.influenzae, nazofarenjit enfeksiyonu sonrası sekonder olarak sinüzit, akut otitis media, pnömoni ve lenfadenit gibi komplikasyonlara sebep olabilir (13).

2.1.1.2 Akut Farenjit

Çocukluklarda doktor başvurularının en yaygın sebeplerinden birisi olup bakteri ve ya viral patojenler sebebiyle oluşabilir. Küçük çocuklardaki hastaların yaklaşık %70'inin sebebi viral etkenlerdir. A Grubu Beta Hemolitik Streptokok (GABHS) en önemli bakteriyel etkenler olup çocuklarda tüm hastaların %20-30'unu ve erişkinlerde ise %5-15'ini oluşturur. Tedavi etkene bağlı olarak farklılık gösterdiğinden hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmak için etken tespiti önemlidir (14).

2.1.1.3 Akut Otitis Media

Akut otitis media (AOM) çocuklarda en yaygın görülen ÜSYE'lerden biri olup üç yaşın altında (en sık 6-36 ay), ortalama %85'inde bir defa, %50'sinde ise iki ve ya da daha fazla geçirmektedirler (13). AOM çocuklarda sıklıkla kulak ağrısı, huzursuzluk ve ateş gibi ani başlayan şikayetlerle başlar ve genellikle alta yatan bir viral ÜSYE bulunmaktadır (15). Antibiyotik kullanma kararının; klinik, muayene bulguları ve yaş gruplarını da kapsayan bir şekilde yapılması tavsiye edilmektedir (16).

2.1.1.4 Akut Rinosinüzit

Akut sinüzit; paranasal sinüslerde belirgin inflamasyon artışı olarak tanımlanmaktadır. Burun mukozası paranasal sinüslerin mukozası olarak devam ettiği için sıklıkla akut rinosinüzit olarak adlandırılmaktadır. Burun içi anatomik bozukluk, immotil silia sendromu, adenoid vejetasyon, alerjik rinit, kistik fibrozis ve immün yetmezlik gibi durumlarda sinüzit gelişimi kolaylaşmaktadır. En sık görülen bakteriyel patojenler arasında S. pnemoniae, H. influenzae ve M. Catarrhalis yer alır (17).

Viral etken kaynaklı rinosinüzit klinik olarak ÜSYE'lere benzer şekilde ateş, boğaz ağrısı, öksürük, burun akıntısı ve ya tıkanıklığı, yüzde ağrı, baş ağrısı ve ağız kokusu görülmektedir. Şikayetler sıklıkla 10 günde düzelmektedir, eğer düzelmez olmazsa akut bakteriyel rinosinüzit düşünülmelidir. Bakteriyel rinosinüzitte sıklıkla ateş yoktur ya da

düşük düzeyde seyremektedir. Komplike olmayan olmyan durumlarda tanı için sinüs grafisine ihtiyaç olmadan, klinik bulgular ile konulmaktadır (13).

2.1.1.5 Krup Sendromu

Çocukluk yaş grubunda yaygın olup akut larenjit, ‘akut laringotrakeit’, ‘akut laringotrakeobronşit’ ve ‘akut laringotrakeobronkopnömoni’ gibi alt gruplara ayrılabilir.

En sık larenjit ve laringotrakeit görülmektedir. En belirgin semptomları arasında havlar şeklinde öksürük, ses kısıklığı olması ve inspiratuvar stridor yer almaktadır. Adenovirus, İnfluenza, PIV ve RSV görülen viral patojenler arasında yer alır.

Fizik muayene ve hikaye, tanıda yardımcıdır. Ani başlangıç, çok hızlı progresyon, krup atak öyküsü, hava yolu anomalileri ve nöromuskuler hastalık gibi ek hastalıkların olması halinde hastalık daha ağır seyretmektedir (13).

2.1.1.6 Akut Larenjit

Larinksin genellikle vokal kord ve subglottik bölgesinde inflamasyon ve ödem oluşumu sonrası gözlenir. En sık görülen şikayetler arasında ses kısıklığı ve geceleri artan havlar tarzda öksürük yer alır. Fizik muayene ile orofarinkste kızarıklık, burun tıkanık ya da akıntı tespit edilebilir (13).

2.1.2. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

Gelişmekte olan ülkelerdeki çocukların hastane yatışı ve mortalitelerinin en önemli sebepleri arasında yer alır (18). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde okul öncesi çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmalarda, alt solunum yolu enfeksiyonlarının çoğunun sıklıkla viral etkenlere bağlı olduğu gösterilmiştir (19,20). Sıklıkla küçük çocuklar daha az spesifik klinik belirtilere sahip oldukları için enfeksiyon etkeninin bakteriyel/viral olup olmadığının tespiti güç olabilmektedir (21). Gelişmiş ülkeler için pnömoni, sağlık harcamalarını ciddi bir şekilde arttırmakla birlikte önemli bir morbidite sebebidir. Fakat gelişmiş ülkeler tedavi seçeneklerine kolay ulaşabilmeleri sebebiyle çocuk hastalarda ASYE nadiren ölüme sebep olmaktadır (22).

Dünya çapında yüksek etkili antiviral ilaçların kullanılması, tıbbi bakım kalitesi ve ulaşılabilirliğinin artması hastalıkların ağırlığını ve mortaliteyi azaltıcı etki etmesine rağmen yaklaşık yılda 10,8 milyon çocuğun ölümüne sebep olmaktadır (23).

Bronşiolit ve pnömoni, çocuklarda görülen en yaygın ASYE tipleridir. Çocuk hastalarda artmış solunum hızı, yardımcı solunum kaslarının kullanılması ve tanı için önemli bulgulardandır. En sık viral etkenli ASYE'lerin sebepleri sırasıyla RSV ve PİV olup RSV, PİV'den farklı biçimde mevsimsel bir dağılım göstermektedir (24).

Tablo 1. Çocuklardaki ASYE ve Önemli Etkenler (24).

ASYE	Etiyolojik etkenler
Pnömoni	İnfluenza, Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, PİV, Adenovirüs, RSV, hMPV, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes
Krup	PİV, Adenovirüs, İnfluenza
Bronşiyolit	RSV, hMPV, PİV, Adenovirüs, İnfluenza virüsleri, Koronavirüsler, M. pneumoniae, C. pneumoniae, HRV, Bokavirüs
Hışıltı/Astım	RSV, hMPV, HRV, PİV, Adenovirüs, Koronavirüsler, İnfluenza virüsleri
Atakları tetikleme	Mycoplasma pneumoniae, Chlamydomphila pneumoniae, Bokavirüs

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu, PİV: Parainfluenza virüs, RSV: Respiratuvar sinsityal virüs, hMPV: Human Metapnömovirüs, HRV: Human Rhinovirus (Kalın harfli etkenler en sık görülen patojenler olarak kabul edilmektedir.)

2.1.2.1. Pnömoni

Pnömoni etiyolojisinde hem bakteriyel hem de viral etkenler yer almaktadır. Bakteriyel etkenli pnömonide genellikle tespit edilen etkenler arasında Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae (çoğunlukla tip-b; Hib), Staphylococcus aureus ve diğer streptokoklar bulunur. Pnömokoklardan yalnızca tip 8-12 pnömoni etkeni olup sıklıkla bakteriyel pnömoniye sebep olmalarına rağmen, genellikle belirli tipler sadece yetişkinler ya da çocuklar ve hatta coğrafi bölgelerde de değişiklikler gösterebilmektedirler. C. pneumoniae ve M. pneumoniae gibi etkenler ise atipik pnömoniye sebep olurlar (25).

Küçük çocuk hastalarda bakteriyel nedenli pnömoni, etkenlerin üst solunum yoluna kolonize olması ve etken ile kontamine olmuş sekresyonlar aspire edilmesi sonucu görülmektedir (25). İnfluenza ya da RSV ile üst solunum yollarının enfekte olması Haemophilus influenzae'nin nazofarenkse afinitesinin arttığı bildirilmiştir. Güney

Afrika'da yapılmış bir çalışmada, dokuz valanlı konjuge pnömokok aşısının kullanımı ile viral pnömoniye bağlı hastane yatış insidansını %31 oranında azalttığı bildirilmiştir (26).

Viral patojenlere bağlı en önemli pnömoni sebepleri arasında İnfluenza A, RSV, Adenovirüsler, PİV ve Kızamık virüsü yer alır. Benzer radyolojik bulguları olması sebebiyle viral ve bakteriyel pnömoniler arasında ayırım yapmak çok güçtür. Gelişmekte olan ülkelerdeki çocuk hastalarda hasta-ölüm oranı viral sebepli pnömonilerde %1,0-7,3 iken bakteriyel sebepli pnömonide ise %10-14 oranındadır. Bununla birlikte virüs ve bakteri koenfeksiyonları yaklaşık %16-18 oranında görülmektedir (27).

Pnömoni Tanısı;

Çocuk hastalarda pnömoni etiyolojinin belirlenmesi güç olup vakaların sadece %24-85'inde etiyolojiyi belirlemek mümkün olabilmektedir. Çocukluk yaş grubunda pnömoniye sebep olan etkenler yaşa göre değişiklik göstermektedir. ASYE tanısı çocuk hastalarda, geleneksel olarak, iki basamaklı şekilde konmaktadır. Önce klinik durum öykü, fizik muayene bulguları ve akciğer grafisi ile değerlendirilmelidir. Öyküde, etiyolojiyi belirlemek amacıyla mevsim, yaş, yapılan aşılar, toplumdaki hastalık sıklığı mutlaka sorgulanmalıdır. Okul öncesi yaş grubunda klinik tabloya burun akıntısı ve hışıltı eşlik etmesi halinde bakteri nedenli pnömoni olasılığı daha azdır. Fizik muayenede tespit edilen temel bulgular arasında ateş, solunum sayısının artması, anormal solunum sesleri ve siyanoz, göğüste çekilmeler gibi solunum güçlüğü belirtileri yer almaktadır (28).

Radyolojik tanı, gelişmiş ülkelerde akciğer grafisi ASYE tanısı için önemli bir kriterdir, fakat yaş küçüldükçe grafinin incelemesinde farklılıklar ortaya çıkabilmektedir. Mesela grafi normal olsa da hastada pnömoni tanısı dışlanamaz. Çünkü ateş ve solunum sayısında artış gibi bulgular daha erken başladığı için, radyolojik bulgular daha farkedilebilecek seviyede olmadan da ASYE tanısı düşünülebilmektedir. Akciğer grafisi değerlendirilmesinde parankimal tutulum görülebilmektedir. Tanıda akciğer grafisi önemli olsa da klinik değerlendirme de büyük önem taşımaktadır.

Tanı ilk basamak sağlık kuruluşlarında, fizik muayene ve öykü ile konulmaktadır. Hafif klinik durumlarda radyolojik incelemeye ihtiyaç duyulmamaktadır. Hastanede yatan yüksek ateş ve ağır klinik durumu olan çocuk hastalara antibiyoterapi başlamadan kan kültürü alınarak etiyoloji tespit edilmelidir (28).

Laboratuvar İnceleme; beyaz küre sayısı, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi enfeksiyon göstergeleri olarak kullanılan tetkikler bakteri

ve virüs ayırımını yapamaz. Bakteriyel enfeksiyonlarda kesin tanı için, etkenin kan ya da alt solunum yolundan izole edilmesi ile yapılabilmektedir.

ASYE tanısında balgam, nazofaringeal aspirat, entübe hastalarda endotrakeal aspirat ve bronkoalveoler lavaj sıvısı kültür için kullanılabilir. Fakat bu nazofarengeal flora ile kontamine olabildiği için DSÖ gelişmekte olan ülkelerde klinik göstergelere göre pnömoni tanısının konulmasını tavsiye etmektedir (28).

2.1.2.2. Bronşiyolit

İki yaştan altı çocuklarda yaygın görülen bir klinik tablo olan akut bronşiyolit, bu yaş grubunda hastane yatışlarının önde gelen sebeplerinden biridir. Yaşamın ilk yılında daha çok görülmekle birlikte ilerleyen yıllarda bu oran azalmaktadır. Klinik bulguları arasında hışıltılı ve hızlı nefes alıp-verme görülmektedir (29).

Bronşiyolit ve pnömoni belirtileri birbirine benzemesinden dolayı tanı konurken dikkat edilmesi gereken iki nokta bulunmaktadır; RSV enfeksiyonlarının yaygın görüldüğü dönem olup olmaması ve fiziki muayene ile hışıltının saptanması, bronşiyolit lehine destekleyicidir.

Dünya genelinde bronşiyolite en sık neden olan viral patojen RSV olup görüldükleri dönemlerde ASYE'lerin yaklaşık %70-80'inden sorumlu tutulmaktadır. Bronşiyolit diğer etkenleri arasında hMPV, PIV, adenovirüs ve influenza yer almaktadır (27).

Bronşiyolitli bebeklerde genellikle gereksiz şekilde kapsamlı tanısız testler yapılmaktadır (29). Amerikan Pediatri Akademisi, 2006 yılında “Bronşiyolit Klinik Uygulama Rehberi”nde (CPG), bronşiyolit tanısı için rutin yapılması gereken bir laboratuvar ya da radyografi tetkiki tavsiye etmemiştir (30). Bronşiyolit şüpheli belirtiler ile acil servise başvuran çocuk hastalarda akciğer grafisi çekilme oranında azalma görülse hala bronşiyolitli hastaların yaklaşık yarısında çekilmektedir (29).

Viral nedenli durumlarda önemli değişiklikleri belirlemek amacıyla klinik araştırmalarda ve bronşiyolit için epidemiyolojik araştırmalarda viral testlerin kullanımını desteklemektedir. Fakat serolojik tarama testleri virüsü tespitinde yetersiz kaldığı bildirilmiştir (31).

2.2. Respiratuvar Sinsisyal Virüs(RSV)

Paramyxoviridae ailesinden tek iplikçikli bir RNA virüsü olup 11 proteini kodlayan 10 gen içeren bir genomu bulunmaktadır (32). Viral genom iki yüzey proteini kodlayarak

başlıca viral antijenik özelliği belirler; F (füzyon) proteini ve G (glikoprotein) proteini RSV'nin virülansında önemli rol oynamaktadırlar. G proteini ile RSV'nin konakçı hücreye bağlanma, F proteini ile de konakçı hücre içine girişini sağlamak için konakçı ve virüs plazma zarlarının kaynaşmasını sağlamaktadır. Bunula birlikte F proteini virüsün isimlendirildiği ve virüsün bir konakçıdan diğer konakçıya aktarılması ve bağlantı sağlayan sinsisya üretmektedir (33). RSV'nin A ve B olmak üzere iki farklı antijenik alt tipi vardır. Tip A'nın ağır hastalık yüküne sebep olup olmadığı hala belirsizdir (32).

2.2.1.RSV Epidemiyolojisi

RSV, başlıca bebek ve küçük çocuklar için en yaygın bronşiyolit etkeni olup DSÖ verileri, çocuklarda akut solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %60'ından fazlasında sorumlu etkenin RSV olduğunu bildirmektedir. Bununla birlikte, RSV'nin pik yaptığı mevsimsel dönemde, bir yaş altı çocuklarda ASYE'nin %80'den fazlasında sorumlu etkindir. Çocukluk dönemindeki pnömoni ve bronşiyolit en yaygın sebebi olarak görülmektedir (32,34)

İki yaşına kadar neredeyse tüm çocuklar az bir kez RSV enfeksiyonu geçirmektedirler. Fakat en fazla insidans 2-3 aylık yaş döneminde görülür. RSV salgınının başlangıç zamanı, pik yaptığı dönemler ve salgının süresi her sene farklılık göstermekle birlikte, her yıl dünya çapında mevsimsel salgınlar gözlenmektedir. Amerika'da RSV salgınları sıklıkla kasım ayında başlamakta olup ocak ve şubat aylarında pik noktaya ulaşmakta ve mayıs ayında ise sonlanmaktadır (34). Bununla birlikte, RSV epidemiyolojisinin meteorolojik şartlar (ortam sıcaklığı ve mutlak nem etkilemekte) ve enlemlere göre de değişiklikler gösterdiği bilinmektedir. RSV aktivitesi, yüksek sıcaklık ve nem olan bölgelerde, yaz boyu ve sonbaharın başında zirve yapacak biçimde tüm yıl boyu devam eder. Ilıman seyreden iklimlerde ise RSV aktivitesi kış aylarında az iken soğuk bölgelerde ise sürekli devam eder (34).

RSV enfeksiyonunun morbidite ve mortalitesinin yüksek olduğu durumlar, prematüreler, kistik fibrozis, bronkopulmoner displazi ve interstisyel akciğer hastalığı gibi kronik akciğer hastalığı olan bebekler veya konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda görülmektedir (33,34). Önceden geçirilen RSV enfeksiyonuna bağlı yükselmiş antikor titresi enfeksiyonun hafif seyretmesini sağlayabilir, ancak belirgin antikor titrelerinde bile kalıcı bağışıklığa sebep olamaz. Sonuç olarak, RSV enfeksiyonları tüm yaş gruplarında tekrarlayabilir. RSV enfeksiyonları daha çok ilk 2 yaş grubunda görüldüğü bu dönemde

kısıtlı bağışıklık yanıtı, solunum yolunun henüz tam gelişmemiş olması gibi özellikler sebebiyle daha ağır seyretme eğilimi gösterir (35).

2.2.2.RSV Patogenez ve Patofizyolojisi

RSV bulaşı, enfekte kişinin salgı ve sekresyonlarının, diğer bireylere damlacık veya temas yoluyla nazofarinkslerine veya konjonktiva mukozalarına inoküle olması ile gerçekleşir. RSV, sert yüzeylerde 6 saat, cilt üzerinde 20 dakika ve lateks eldivenlerde 90 dakika enfeksiyon yapma özelliğini kaybetmeden kalabilme özelliğine sahip olduğundan başlıca klinik ortamlar olmak üzere viral bulaşı sınırlanması için sık el yıkama ve temas önlemlerine çok dikkat etmek gereklidir. Kolay uygulanabilen ve az maliyetli bu yöntemler ile viral salgınlar kısmi şekilde önlenabilmektedir. RSV'nin inkübasyon süresinin 2-8 gün olmasına rağmen bağışıklık yetmezliği olan kişilerde bu dönem 3 haftaya kadar uzayabilmektedir (36,37).

RSV enfeksiyonu nazofarinks mukozasında başlayıp daha sonra alt solunum yollarına hızlıca yayılarak viral çoğalmadaki en etkin kısım olan terminal bronşiyollere ulaşmaktadır (33). Bronşiyollerdeki viral replikasyona cevap olarak meydana gelen akut inflamatuvar değişiklikler, solunum yolunun tıkanıklığına bağlı hava hapsine sebep olarak, polifonik hışıltılı klasik klinik duruma, düzensiz atelektaziler ise bilateral hiperenflamasyona neden olur. Bunlarla birlikte, hastalığın ağırlığı ve süresi enfekte kişinin immun cevabına bağlıdır. Konjenital immunité enfeksiyonlara karşı ilk savunma engelini oluşturması ile solunum yollarının viral patojenlere karşı koruma sağlar. Daha sonra, özel hümmoral hücre aracılı bağışıklık sistemi ile, enfeksiyonun temizlemesi ve hastalık şiddetinin azaltılmasında önemli rol oynamaktadırlar (36,37). İmmun sisteminin bu cevabı, daha sonra oluşabilecek enfeksiyonlara karşı tam bir koruma sağlamaz, ancak hastalığın ağırlığını azaltma şeklinde e tki etmektedir. Bebekler, yüksek düzeyde maternal RSV nötralizeedici antikorlara sahip olduklarından, RSV sebebiyle hastane yatışı risk daha düşüktür. Sitotoksik T lenfositler, aktif enfeksiyonların kontrolü için çok önemlidir. Böylece hüccresel bağışıklığı inhibe kişilerin daha ağır ve uzun devam eden hastalığa ve virüsün daha uzun süre yayılmasına sebep olur (35,37).

2.2.3.RSV Klinik Bulgular

Çocuklarda RSV enfeksiyonunun tipik bulguları, mukozal inflamasyon ve üst solunum yollarındaki hasar ile başlar. Burun akıntısı veya tıkanıklığı ve hapşırma gibi belirtiler çok sık gözlenmektedir. Daha sonra öksürükle ortaya çıkan alt solunum yolunun tutulumun sonucu olarak havayollarının direnç artışını azaltabilmek için yardımcı solunum kaslarının kullanılması ile solunum sıkıntısında artış görülmektedir. Solunum yolu tıkanıklıklarında klinik belirtilerin birçoğu, virüs replikasyonu ve sitotoksisiteye bağlı olmayıp viral etkenlere karşı geliştirilmiş bağışıklık cevabının bir sonucudur. Bu nedenle, hışıltı ve diğer belirgin bronşiyolit belirtileri bağışıklığı baskılanmış kişilerde çok az hatta hiç görülmeyebilir (32,35,37).

Bronşiyolitli hastalarda fizik muayene bulguları arasında burun kanadı solunumu, interkostal çekilmeler, uzamış ekspiryum gibi solunum sıkıntısı belirtileri ve akciğerlerde hışıltı ve krepitasyonlar gibi dinleme bulguları bulunmaktadır. Akciğer radyografisinde spesifik olarak artmış havalanma, peribronşiyal kalınlaşmalar ve atelektazi tespit edilebilir. Arter kan gazı ve pulse oksimetre ile mukus tıkanıklığı sebebiyle ortaya çıkan orta-ağır hipoksemi tespit edilebilir. İlerleyici karbondioksit birikimi ve solunumsal asidoz, solunum kaslarının yorulmuş olduğunu ve solunum desteği ihtiyacı olunan solunum yetmezliği geliştiğini göstermektedir (32,37).

Bebeklerde daha ağır seyreden RSV enfeksiyonu diğer semptomlarla birlikte; halsizlik, ateş, zayıf beslenme ve orta kulak enfeksiyonu daha sık görülür. Ateş genellikle bebeklerde görülebilmekle birlikte bakteriyemi riski ise daha düşüktür. Daha büyük çocukluk yaş grubunda ise tipik ÜSVE belirtileri ile birlikte trakeobronşit de gelişebilmektedir.

Altı aylık ve daha küçük bebeklerde (en fazla prematürelerde ve 1 aydan küçüklerde) RSV enfeksiyonu ile ilgili olan bir diğer komplikasyon apne olup çocuk hastalarda hastane yatış insidansı yaklaşık %20 oranındadır. Bununla birlikte, apne kendi kendine sınırlanabilir ve daha sonraki enfeksiyonlarda görülmeyebilir (32,37).

2.2.4.RSV Tedavisi

a) Destekleyici bakım

RSV bağlı enfeksiyonlar, sıklıkla ayaktan takip edilir ve hastalık kendini sınırlayan şekilde hafif seyretmektedir. Fakat bu hastalarda da solunum sıkıntısı, oksijen ihtiyacı ve sıvı tedavisine özen gösterilerek yakından takip edilmesi çok önemlidir.

Solunum güçlüğü, beslenme problemi ve oksijen gereksinimi olan hastalar, etkin takip ve hastalık yönetimi yapılabilmesi için hastane yatışı gerekebilir. Tedavinin temelini uygun sıvı, yeterli beslenme ve solunum desteğini içeren destekleyici bakım oluşturmaktadır.

Oksijen saturasyonu < %90 olduğunda hastalara ılık ve nemlendirilmiş oksijen desteği vermek gerekir. Ağır solunum sıkıntısı ya da hipoksemi olan bebeklere, ya nazal devamlı pozitif basınç desteği ya da endotrakeal tüp ile mekanik ventilasyon desteğinin verilmesi gerekebilir. Bu uygulamalar mortalitedeki progresif azalmaya sebep olan faktörlerden en önemlilerinden birisidir.

b) Farmakolojik Terapi

RSV enfeksiyonunun tedavisinde şimdiye kadar kullanılabilecek etkin bir ilaç üzerinde mutabakata varılamamıştır. Günümüzde en etkili tedavi hala destekleyici tedavi yöntemleridir (32,37).

Bronkodilatörler; Albuterol, etkili bir yarar sağlamamasına rağmen kısa süreli bir deneme yapılabilir ancak çarpıntı, ellerde titreme, hipokalemi ve hiperglisemi benzeri önemli yan etkileri görülür ve klinik bir iyileşme olmazsa tedavi sonlandırılmalıdır (37). Levalbuterol benzeri diğer inhaler selektif β -agonistlerin de albuterole göre anlamlı bir klinik avantajı olmadığı tespit edilmiştir. Epinefrin, yatan hastalara belirgin yararı olmasına rağmen ayaktan tedavilerde daha az etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca evde ya da monitörle izlemin mümkün olmadığı ortamlarda kullanılması güvenli değildir (32,37).

Hipertonik salin; %3'lük sodyum klorür nebulizatör ile verildiğinde, mukosilyer klirensi iyileştirmektedir. Bu avantajı sebebiyle kistik fibrozis gibi mukozal tıkanma olan solunum yolu hastalıklarında giderek artan bir biçimde kullanılır. Bununla birlikte, hastane yatış süresini kısalttığı ve semptomatik rahatlamayı da sağlamaktadır. Ancak kullanımı hala tartışmalıdır. Eldeki verilere göre, hastanede yatarak tedavi alan hastalara verilmesi önerilmektedir (32,37).

Kortikosteroidler; Akut RSV enfeksiyon tedavisinde veya RSV hışıltısının engellenebilmesinde sistemik ya da inhale kortikosteroidlerin anlamlı bir fayda sağlamadıkları bildirilmiştir. Ayrıca viral yayılma süresini uzatabildikleri için rutin kullanım önerilmemektedir (32,37).

Antiviral tedavi; Ağır RSV enfeksiyonları için FDA tarafından onaylanan tek antiviral ilaç, geniş in vitro aktivitesi olan sentetik bir nükleozid analogu olan Ribavirindir.

Enfeksiyon belirtileri başladığında, viral yük büyük oranda temizlenmiştir. Bu dönemde klinik semptomlar viral çoğalmadan bağımsız şekilde inflamatuvar mekanizmalardan kaynaklanır. Yapılan çalışmalar Ribavirinin bağışıklığı sağlam olan RSV ile enfekte olan hastalarda bronşiyolitinin klinik seyrini herhangi bir şekilde değiştirmedeği bildirilmiştir; buna bağlı olarak, Ribavirin kullanımında hızlı bir biçimde azalmaya sebep olmuştur. Antibiyotikler, yalnızca eşlik eden bakteriyel enfeksiyon varlığında kullanılmalıdır (37,38).

2.3. İnfluenza ve Parainfluenza Virüsleri

2.3.1. İnfluenza Virüsü

İnfluenza virüsünün A, B, C ve D şeklinde dört tipi bulunmaktadır. İnfluenza A ve B tipleri mevsimsel epidemilere sebep olur. İnfluenza A virüsleri, yüzeyinde bulunan hemaglutinin (HA) ve nöraminidaz (NA) proteinlerinin birleşimlerine göre alt tiplere ayrılmaktadır. İnsanlarda görülen en son influenza tipleri arasında A alt tipi (H1N1) ve A (H3N2) influenza virüsleri bulunur. İnfluenza A (H1N1-pdm09) 2009 yılında pandemiye sebep olmuş ve önceki mevsimsel influenza A'nın yerini almıştır. Yalnızca influenza A tipi virüsler pandemiye sebep olmaktadır. İnfluenza B virüsleri ise alt tiplere ayrılmaz, fakat soylara ayrılabilir. İnfluenza C virüsleri daha nadir görülmektedir ve sıklıkla hafif enfeksiyonlara sebep olur, bu sebeple halk sağlığı açısından önemli değildir. İnfluenza D virüsleri başlıca sığırları etkilemektedir ve insanlarda herhangi bir enfeksiyona sebep olduğu bildirilmemiştir (39).

2.3.1.1. İnfluenza Patogenezinin Moleküler Temelleri

Genetik yapıları, insanlarda enfeksiyonlara neden olma potansiyeli olan yeni alt tiplerin meydana gelmesini kolaylaştırmaktadır. Viral genom replikasyonu esnasında düzenli olarak oluşan nokta mutasyonlarının birikmelerine antijenik sapma olarak adlandırılır ve senelik salgınlara sebebi olan influenza A tiplerinin mevsimsel değişimlerinden sorumludurlar. Meydana gelen yeni alt tip, insanlarda enfeksiyon oluşturursa ve insandan insana hızla yayılarak tüm dünyada etkili bir biçimde yayılma ile bir pandemi meydana gelebilir (39).

Çalışmalardan elde edilen veriler, tüm pandemik influenza virüs alt tiplerinin 1918 İspanyol gribi (H1N1), 1957 Asya gribi (H2N2) ve 1968 Hong Kong gribi (H3N2) ya yeniden sınıflandırma ya da kuş gribinde olduğu gibi doğrudan transfer yoluyla kaynaklandığını göstermektedir. Günümüze kadar insanlarda duyarlılık oluşmuş alt tipler arasında H1N1, H2N2 ve H3N2 alt tipleri yer almaktadır (40).

2.3.1.2. Belirti ve Bulgular

İnfluenza enfeksiyonları basit bir üst solunum yolu enfeksiyonundan hayatı tehdit edici ağır bir hastalık hatta ölüme kadar farklılık gösterebilen klinik tablolara sebep olabilir (13). Mevsimsel influenzanın karakteristik belirtileri arasında ani başlayan ateş, öksürük (sıklıkla kuru ve 2 haftadan uzun süren), halsizlik, burun akıntısı, baş ağrısı, boğaz ağrısı, kas ve eklem ağrısı yer alır. Çoğu çocuk hastada kusma ve ishal de görülebilmektedir. Dünyada, bir yıl içerisindeki salgınlarda yaklaşık 3 ile 5 milyon ağır hasta görülmekte ve bu hastaların ortalama yüzde %10'nu ölümle sonuçlandığı tahmin edilmektedir. İnfluenza enfeksiyonlarına bağlı yüksek oranda iş günü kaybı ve okul devamsızlıkları görülebilir. Hastaların çoğunluğu, tıbbi tedaviye ihtiyaç olmadan bir hafta içerisinde ateş ve diğer belirtilerden kurtulmaktadır. Ancak özellikle yüksek riskli hastalarda ağır hastalığa ya da ölüme sebep olabilmektedir (40).

2.3.1.3. Epidemioloji

İnfluenza'ya bağlı salgınlar, kuzey yarım kürede kış aylarında (Ocak veya Şubat), dünyanın ılıman bölgelerinde yıl boyu ortaya çıkabilmektedir. Ekvator'da bulunan ülkelerde ise, belirli bir influenza dönemi yoktur. Çocuklar, yetişkinlere göre daha yüksek atak oranına ve daha uzun süreli viral yayılım yapma özellikleri olması nedeniyle hastalığın önemli vektörleri olarak kabul edilmektedirler.

İnfluenza virüsünün bulaşı büyük partiküler damlacıklar ve kontamine yüzeylere temas ile ortaya çıkabilmektedir. İnkübasyon süresi ortalama 2 gündür. Viral bulaştırmacılık, ateş yüksekliği ile ilişkili olup belirtilerin görülmesinden 24 saat öncesinde başlar, üçüncü gün pik yapar ve yedinci güne kadar da devam edebilmektedir. Fakat küçük çocuklarda ve bağışıklığı baskılanan kişilerde viral yayılım daha da uzun sürebilir.

İnfluenza için hastane yatışı ve komplikasyon gelişimi açısından risk altındaki grup

- 2 yaş altı çocuklar,
- 65 yaş üstü büyükler,
- Hemoglobinopatiler,
- Diyabetes mellitus,
- Nöromusküler bozukluklar,
- Kronik böbrek hastalığı ,
- Konjenital kalp hastalıkları,
- Astım,

- Kistik fibrozis gibi kronik hastalığı olan çocuklar,
- HIV/AIDS,
- Malignite, kemoterapi veya steroid almakta olan immünosupresif kişiler
- Virüs maruziyeti fazla olması sebebiyle sağlık çalışanları olarak tanımlanabilir (39).

2.3.1.4. Tanı

İnfluenza tanısı çoğunlukla klinik olarak konulmaktadır. Kesin tanı koyabilmek için nazal ve ya nazofarengeal salgılardan, boğaz, trakeal aspirat veya yıkamalarından alınan solunum örneklerinde influenza virüsünün laboratuarda, genellikle direk antijen saptanması, virüs izolasyonu veya RT-PCR ile influenzaya spesifik RNA tespit edilmesi ile mümkün olmaktadır.

Hızlı influenza tanı testlerinin RT-PCR tekniklerine nazaran düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olmaları büyük ölçüde ortam koşullarına bağlı olduğu düşünülmektedir (41).

2.3.1.5. Tedavi

Yüksek riskli grup içerisinde yer almayan hasta kişilere semptomatik tedavi (özellikle ateş kontrolü) başlanmalı ve toplumdaki diğer kişileri enfekte etme riskini azaltmak evde kalmaları önerilmelidir.

Yüksek riskli hasta grubundaki kişilerde semptomatik tedavi ile birlikte en kısa zamanda antiviral tedaviye başlanmalıdır. Ayrıca şüpheli ya da kanıtlanmış influenza virüsüne bağlı şiddetli veya ilerleyici hastalığı olan hastalara da mümkün olan en kısa sürede antiviral tedavinin başlanması gerekir (42).

Oseltamivir ve Zanamivir gibi Nöraminidaz inhibitörlerinin enfekte olmuş hücrelerden viral salınımı inhibe ederek viral replikasyonu azaltıcı terapötik etkilerini en üst seviyeye çıkarabilmek için tedavi ideal olarak belirtilerin başlangıcından 48 saat içinde başlanarak en az 5 gün devam edilmesi gereklidir. Eğer klinik iyileşme yeterli değilse tedavi süresi uzatılabilir. Erken tedavi ile mortalite oranı yaklaşık %52 azaldığı bildirilmiştir.

Sekonder bakteriyel enfeksiyonların geliştiği hastalara antibiyotik tedavisi gerekebilmektedir (41,42).

Kortikosteroidler rutin kullanılmaları önerilmemektedir. İnfluenza virüsleri Rimantadin ve Amantadin gibi bazı antiviral ilaçlara dirençli olmalarından dolayı bu ilaçlar monoterapide kullanılmamalıdır (41).

2.3.1.6. Önleme

İnfluenza enfeksiyonları ve komplikasyonlarını engellemenin en etkili yolu yıllık aşılamadır. Güvenilir ve etkin aşılarda mevcut olup 60 yılı aşkın süredir kullanılır.

DSÖ yıllık aşılamayı ,

- 6 ay-5 yaş arası çocuklar,
- Gebeler,
- 65 yaş üstü bireyler,
- Kronik hastalıkları bulunan kişiler
- Sağlık çalışanlarına yapılması önerilmektedir.

Aşı ile koruyuculuk zamanla azaldığı için senelik aşılamaya tavsiye edilmektedir. Enjekte edilen ‘inaktif İnfluenza virüs aşısı’ İnfluenza enfeksiyonuna sebep olmayacağı ve gebelikte güvenli olması nedeniyle yaygın şekilde kullanılmaktadır (38).

2.3.2. Parainfluenza virüsü

Paramiksovirus ailesine ait virüslerdir. Sahip oldukları Hemagglutinin ve Nöraminidaz hücrelere yapışmayı, Füzyon proteini virionun hücre içine girişini sağlamaktadır (43). Paramiksovirus ailesinin diğer üyeleri arasında Kızamık, Kabakulak, RSV ve hMPV yer alır. Antijenik farklılığa bağlı PİV-1, -2, -3 ve -4 olmak üzere 4 PİV türü ve PİV-4A ve PİV-4B olmak üzere 2 adet antijenik alt tipi bulunur.

Parainfluenza virüsüne (PİV) bağlı hastalıkların çoğu, 5 yaş altı çocuklarda görülür. PİV, solunum yolu enfeksiyonlarının ortalama %4'ünden ve bunlara bağlı hastane yatışlarının %6 - %11'inden sorumlu tutulmaktadır. %40 gibi yüksek bir oranla diğer solunum yolu virüsleriyle beraber koenfeksiyon şeklinde görülebilir.

Enfekte çocuklarda belirtiler ve virüs yayılımı daha uzun süre devam eder. Beş yaş altı çocukların tümü PİV türleri tarafından enfekte oldukları bildirilmiştir (43). PİV-1, PİV-2 ve PİV-3; tüm PİV enfeksiyonlarının çoğunluğundan sorumlu olup, PİV-3 ise tüm PİV enfeksiyonlarının yaklaşık %50 sebebini oluşturur.

Çocuklarda PİV, krup (laringotrakeobronşit) ve pnömonilerin sık görülen bir sebebi olarak karşımıza çıkar. PİV-1 ve 2, sıklıkla sonbahar mevsiminde görülen krupun en yaygın

sebepleri iken, PİV-3 genellikle, ilkbahar ve yaz mevsimlerinde bronşiyolit ve pnömoni gibi ASYE'lerden sorumludurlar. PİV-4 epidemiyolojisi daha az bilinmesine rağmen 6 aydan küçüklerde ASYE ve ÜSYE'lerden sorumlu oldukları bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada, PİV-4, PİV-3'e benzer klinik belirtileri ile sene boyu yaygın bir şekilde görüldüğü bildirilmiştir. Ancak PİV-4'ün krupa sebep olduğu şimdiye kadar bildirilmemiştir (43).

2.3.2.1. Parainfluenza Virüs Kliniği

İnkübasyon süresi ortalama 2- 4 gün olup virüs yayılımı, belirtilerin başlamasından önce 1 hafta ve sonrasında da 1 hafta kadar devam edebilir. PİV'e bağlı enfeksiyonların başında genellikle AOM gelmektedir ve tüm ÜSYE'lerin yaklaşık %18-45'inden sorumludurlar. Boğaz ağrısı, burun akıntısı ve hafif ateş, PİV'in sebep olduğu ÜSYE'lerin ortak özellikleri olup servikal lenfadenopati sıklıkla görülmez (43).

İnfluenza virüslerine nazaran, toplumların çoğunda PİV tüm sene boyunca dolaşmaktadır. Yaz mevsiminde görülen krup sıklıkla PİV'lerden kaynaklanmaktadır.

Krup için ayırt edici özellikler arasında; laringeal tıkanma, dispne ve inspiratuar stridorun beraber olduğu, havlar tarzda öksürük yer alır. Belirtiler sıklıkla 3- 5 gün devam eder. Ateş olması ve tekrarlaması, spazmodik krup hastalığından ayırt edilmesini sağlar. Bazı hastalarda dispne, yutma güçlüğü ve iştah azalması da gözlenebilmektedir.

Krup tanılı hastalarda sıklıkla entübasyona ihtiyaç olmaz. İnfluenza virüsüne bağlı kruplu hastalarda yüksek ateş, yoğun sekresyon ve daha ağır laringeal tıkanıklık görülmektedir. Subglottik darlık krupun yaygın komplikasyonlarından biri olup, öksürük ve dispne belirtilerine sebep olur.

Servikal ve akciğer grafisinde bir çan kulesi işareti görülmektedir. Servikal yan grafide epiglottis normal görülür. Kruplu hastaların çoğunda PİV-1 tespit edilmiştir. Genellikle larenjit çocuklarda, PİV'e bağlı ortaya çıkmaktadır.

Başlıca PİV-1 ve PİV-3 olmak üzere tüm PİV türleri; RSV ve hMPV'nin sebep olduğu hastalıktan ayırımı yapılamayan bronşiyolite sebep olmaktadır ve bronşiolitli hastaların yaklaşık %5- 15'ini oluşturmaktadırlar. Yaygın olan özellikleri arasında ateş, solunum hızında artma, çekilmeler, raller, hışıltılı solunum ve hava hapsi yer alır.

Ayaktan takip edilen ASYE'lerin tahminen %10'una PİV-1, PİV -2 ve PİV -3 sebep olur. Özellikle prematüreler olmak üzere küçük bebeklerde ASYE ile birlikte apne de görülebilir. Enfekte çocuklarda yaklaşık %35 oranında konjonktivit görülebilir.

Çocuklarda hastane yatışları çoğunlukla hayatın ilk yılında görülür. En ağır seyirli ASYE, kronik hastalığı bulunan ya da bağışıklık sistemi baskılanan (T hücresi yetersizliği ya da hematopoetik kök hücre nakli yapılmış) çocuk hastalarda görülür. Bu grupta pnömoni mortalitesi yaklaşık %30 seviyesindedir (43).

2.3.2.2. Tanı

Direkt floresan ve PCR teknikleri dışında hızlı tanı testleri bulunmamaktadır. Tanı, gereksiz antibiyoterapinin kullanılmasını engelleyebilmek için gerekmektedir. Laboratuvarların çoğunda sürüntü örnekleme kolay ve hastalar tarafından iyi tolere edilen nazofaringeal aspiratlar dikkatlice alındığı için Rt-PCR ve direkt immüno floresan ile solunum virüslerinin tespiti için uygun materyaller olarak kabul edilmektedir. Her iki yöntemin sensitivitesi, Adenovirüs hariç solunum virüsleri için % 100 olarak bildirilmiştir. Ayrıca bronkoalveolar lavaj kullanılarak yapılan PCR temelli testler de yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (43).

2.3.2.3. Tedavi

PİV enfeksiyonlarında rutin kullanılan bir antiviral ilaç tedavisi yoktur.

Aerosolize ya da sistemik Ribavirin, bağışıklığı baskılanmış çocuk hastalarda ve ağır hastalığı bulunan erişkinlerde kullanımı denenmiştir. Ancak bu kullanımın çoğunun kaynağını, kontrolsüz çalışmalar ya da vaka raporları oluşturmaktadır.

Tedavide esas yaklaşım destekleyici bakım şeklindedir. Çocukların sekresyonlarının daha kolay atılmasını sağlamak için uygun hidrasyon tedavisi verilmelidir.

Kruplu çocuk hastalarda nemlendirilmiş hava verilmesi ile kanıtlanmış bir fayda elde edildiği gösterilememiştir. Ancak kruplu çocuk hastalarda epinefrin, deksametazon, nebulize budesonid, intramüsküler veya oral deksametazon kullanımının belirtilerde azalma sağladığı, hastane yatış süresini kısalttığı ve tekrar hastane başvurularını azalttığı bildirilmiştir (43).

Geliştirilmiş etkin bir aşı bulunmamaktadır. Fakat sık el yıkama ile enfekte damlacıkların temas yoluyla yayılmasını azaltması sebebiyle solunum yolu virüslerinin bulaşmasının önlenmesinde etkili bir yöntem olarak kabul edilir (43).

2.4. İnsan Metapnömovirüsü

İnsan Metapneumovirüs (hMPV), paramyxoviridae ailesine ait pneumovirinae alt ailesinin metapneumovirüs cinsi bir üyesi olup 2001 yılında keşfedilmiştir. hMPV yine aynı alt ailenin bir üyesi olan RSV ile çok fazla ortak özelliğe sahip olduğu anlaşılmıştır. hMPV, RSV enfeksiyonları ile benzer biçimde, genellikle kış mevsiminde görülen enfeksiyonlar ile solunum yolu enfeksiyonlarının en yaygın nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. hMPV de, RSV gibi, A ve B şeklinde iki genetik alt gruba ayrılabilir (44).

2.4.1.Epidemiyoloji

hMPV tüm dünyada izole edilmiş ve mevsimsel dağılımları gözlenmektedir. Salgınlar, sıklıkla kuzey yarımkürede ocak ve mart aylarında ve güney yarımkürede ise haziran ve temmuz aylarında olmak üzere ilkbahar ve kış mevsimlerinde gerçekleşmektedir (45). Yapılan bir çalışmada; hMPV ile RSV enfeksiyon aynı mevsimlerde görüldükleri bildirilmiştir (46).

İnsan Metapneumovirüs yayılımı daha çok damlacık yoluyla olmaktadır. Çocukların çok büyük bir kısmının (% 90- 100) 5–10 yaşlarına kadar virüsle enfekte oldukları ve yetişkinlik döneminde tekrar aynı enfeksiyonu geçirebilecekleri bildirilmiştir (47).

İlk enfeksiyon sırasında yeterli bağışıklık sağlanmadıysa, diğer genotipler tekrar enfeksiyona sebep olabilir. Kuluçka süresi 3 -5 gün arasındadır (46).

2.4.2.Klinik bulgular

İnsan Metapneumovirüs hem üst hem alt solunum yolu enfeksiyonuna sebep olmaktadır. Ağırlıklı olarak burun akıntısı ve tıkanıklığı gibi belirtiler görülür. Larenjit ve krup ise daha nadir görülür.

hMPV kaynaklı solunum yolu enfeksiyonlarında yaklaşık %50 oranında ateş bulunur. Konjonktivit ise çok nadir görülür. Yapılmış geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda ÜSYE nedenleri arasında hMPV; influenza, RSV ve PIV ile benzer oranlara sahip olduğu bildirilmiştir (48,49).

Alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) belirtilerinden öksürük, hışıltı ve nefes darlığı genellikle bulunur; daha az sıklıkta hipoksi ve siyanozun eşlik ettiği ile ağır ASYE şeklinde de karşımıza çıkabilmektedir. Genellikle hastalar semptomların başlaması ile beraber bir hafta içerisinde hastaneye başvururlar ve çoğu hasta yaklaşık 2 hafta virüs yaymaya

devam eder. Nadiren konjunktivit, kusma, ishal ya da döküntü gibi solunum dışı semptomlar da görülebilmektedir. hMPV kaynaklı alt solunum yolları enfeksiyonları arasında ‘bronşiyolit, krup, pnömoni ve astım alevlenmeleri’ yer alır.

Mortalite, yoğun bakıma yatırılan hMPV pozitif çocuk hastaların yaklaşık % 5-10'unda görülebilir. Epidemiyolojik çalışmalar hMPV ile enfekte olan çocuk hastalarda, genellikle RSV ile benzer klinik durumların görüldüğü bildirilmiştir. Radyografik incelemede perihiler infiltrasyonlar, yaygın alveol hasarı bulguları, bronkopnömonik değişiklikler, lobar pnömoni ve efüzyonların da olabildiği fokal bulgular görülebilmektedir (48,49).

Tablo 2. RSV ve İnsan Metapneumovirüs ile ilişkili ASYE genel klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin karşılaştırılması (48).

Özellik	RSV	MPV
Pik yaptığı yaş	Küçük infant (<6ay)	Büyük infant (6-12 ay)
Cinsiyet	Erkek cinsiyet ağırlıklı	Erkek cinsiyet ağırlıklı
Sezon	Kasım-Ocak	Şubat-Nisan
Klinik semptomlar	Ateş, burun akıntısı, öksürük, hışıltı, kusma ve ishal	Ateş, burun akıntısı, öksürük, hışıltı, kusma ve ishal
Radyolojik bulgular	Peribronşiyal kalınlaşma, konsolidasyon, atelektazi, hiperinflamasyon	Konsolidasyon, perihilar infiltratlar, atelektazi, hiperinflamasyon
Tanı	Pnomoni Bronşiyolit Astım alevlenmesi	Pnomoni Bronşiyolit Astım alevlenmesi
Risk faktörleri	Prematüre, küçük yaş, altta yatan komorbidite, kreş	Prematüre, altta yatan komorbidite, küçük yaş

RSV: Respiratuvar Sinsityal Virüs, MPV: İnsan Metapneumovirüs

2.4.4. Tanı

hMPV'nin tespit edilmesi kullanılan için geleneksel viral kültür yöntemlerinin duyarlılığı çok düşüktür. RSV ve İnfluenza virüslerinden farklı olarak, hMPV için

kullanılabilen hızlı antijen testi yoktur. Bu nedenle, hMPV tanısı için standart veya RT-PCR'ye dayalı moleküler yöntemler kullanılmaktadır (50).

2.4.5. Tedavi

hMPV enfeksiyonunun tedavisi öncelikli olarak destekleyici tedavidir. Ancak bazı çalışmalar, Ribavirin, immünoglobulin ve füzyon inhibitörlerinin kullanılabileceğini bildirmiştir (44). hMPV'ye karşı bazı aşı örnekleri üzerinde testleri yapılmış ve umut verici sonuçlar elde edilmesine rağmen, henüz hiçbirisi insan gönüllülerinin üzerinde test edilmemiştir (51).

2.5. İnsan Rinovirüs

Tüm dünyada genellikle yıl boyu görülebilir ve ÜSVE'nin en yaygın nedenidir. İnsan Rinovirüs (HRV) enfeksiyonları sağlık harcamaları içerisinde önemli bir yer tutmaktadır. Okul çağı yaş grubundaki çocuklarda okul devamsızlıklarına neden olarak önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. HRV'nin önceleri sadece hafif bir ÜSVE nedeni oldukları düşünülürken günümüzde; bebekler ve küçük çocuklarda ağır bronşiyolit ile birlikte kronik akciğer hastalığı, astımı yaşlılar ve bağışıklığı baskılanan kişilerde ölümcül olabilen pnömoni ile ilişkili olabildikleri bildirilmiştir (52).

2.5.1. İnsan Rinovirüs Yapısı

Picornaviridae familyasında Enterovirus ailesi ile beraber bulunan tek zincirli RNA virüsleri olup VP1, VP2, VP3 ve VP4 olmak üzere dört yapısal protein, RNA genomunu içeren viral kapsidi oluşturmaktadır, geriye kalan diğer yapısal olmayan proteinler ise viral genom replikasyonuna katılmaktadırlar. VP1, VP2 ve VP3 proteinleri virüsün antijenik çeşitliliğinden, VP4 ise RNA çekirdeğinin kapsidlere tutturmasından sorumludur.

HRV'ler, Enterovirüs cinsi altında HRV-A, HRV-B ve HRV-C olmak üzere üç ana türü bulunmaktadır. Bilinen HRV serotiplerinin yaklaşık %90'ını, "majör grup" hücre yüzey reseptörü ve hücrelerarası adezyon molekülünü 1(ICAM-1)'i kullanır, "minör grup" ise düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü (LDLR) aracılığıyla hücrelere bağlanarak hücrelere girmektedir (53).

2.5.2. Epidemiyoloji ve Klinik bulgular

HRV enfeksiyonlarının insidansı erken sonbahar aylarında yüksek olup, ilkbaharda ise daha az olduğu bildirilmiştir (54). Sıklıkla, kış aylarında İnfluenza virüsü ile birlikte RSV yaygın görülürken, HRV ise ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsimlerinde solunum yolu

viral hastalığında tespit edilen en sık etkindir (55). HRV türleri ılıman, tropik, subtropikal ve yarı kurak bölgelerde ve tüm yıl boyunca tespit edilebilirler (56). HRV'nin tespit edilebilmesi için multipleks PCR yöntemleri önerilmektedir (57).

HRV enfeksiyon tedavisi ya da önlenmesi için henüz onay alan bir antiviral ajan bulunmamaktadır. Antijenik bölgelerde bulunan yüksek seviyeli dizi değişkenliği olan 100'den fazla HRV serotipi olması, aşı geliştirilmesini önündeki en önemli problem olarak karşımıza çıkar. HRV enfeksiyonunun tedavisinin temeli; semptomatik destek tedavisidir (55).

2.6. Bocavirüs

İnsan Bocavirüsü (HBoV), ilk defa 2005 yılında viral etkenli olduğu tahmin edilen solunum yolu hastalığı bulunan çocuk hastaların solunum örneklerinde tespit edilmiştir (58).

2.6.1. İnsan Bocavirüsü Moleküler Biyolojisi

HBoV, Parvoviridae, Parvovirinae alt familyası ve Bocavirüsü cinsi içerisinde gruplandırılır ve negatif polariteli tek zincirli bir DNA virüsüdür. Günümüzde dört alt tipi tanımlanmış olup bunlardan solunum yolu örneklerinde en sık tespit edileni HBoV1 alt tipidir. Diğer alt tipler daha çok gastrointestinal enfeksiyonlar ile ilişkilidir (59).

2.6.2. Epidemiyoloji

HBoV, solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında tespit önemli bir etkindir. HBoV1 daha çok solunum yolu örnekleri ve serumda, HBoV2, HBoV3 ve HBoV4 ise özellikle dışkı örneklerinde bulunur (60).

HBoV zarfsız ikosahedral küçük kapsidli bir DNA virüsü olduğundan doku kültüründe üretilmesi zordur. Bu nedenle replikasyon mekanizmaları ve patogenezi yeterli ölçüde bilinmemektedir. HBoV1, seri nazofaringeal örneklerde 6 aya kadar bulunabilmektedir. Genellikle örneklerde bir başka solunum virüsüyle beraber olması kesin bir kanıt olmamakla birlikte latent bir virüsün süper enfeksiyonla tekrar aktivasyonunu akla getirmektedir (61).

HBoV enfeksiyonu olan hastaların semptomları arasında burun akıntısı, farenjit, öksürük, dispne, hırıltılı solunum, pnömoni, akut orta kulak iltihabı, yüksek ateş, bulantı, kusma ve diare bulunmaktadır (60).

Dünya genelinde yapılmış çalışmalar, solunum yolu enfeksiyonu bulunan küçük çocuklar hastalarda HBoV1 DNA prevalansının yaklaşık % 10 - % 33 olduğunu göstermektedir (60).

En sık kış mevsiminde olmak üzere tüm yıl görülebilmektedir. HBoV1, tüm yaş gruplarında bulunmakla beraber en sık 2 yaş altı küçük çocuklarda tespit edilmektedir. Dışkı incelemelerinin yaklaşık %5 civarında HBoV3 ve HBoV4 DNA'sı tespit edilmiştir. Yapılmış sero-epidemiolojik çalışmalar, okul çağı yaş grubundaki çocukların büyük çoğunluğunda HBoV1'e karşı IgG antikorlarının olduğu bildirilmiştir (62).

2.6.3. Patogenez

Diğer solunum yolu virüslerine kıyasla çok daha sık ko-enfeksiyon tespit edilmiştir. Bu nedenle, HBoV'un gerçek bir patojen virüs olmayıp zararsız bir virüs olduğu hipotezinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. HBoV'un insandan insana yayılabileceği gösterilmiştir (59). HBoV patogenezi ile ilgili henüz yeterli bilgi mevcut değildir. HBoV solunum yolu salgılarından ve dışkıdan izole edilebilmektedir (63).

2.6.4. Tanı ve Tedavi:

Hücre kültürü sistemi olmaması sebebiyle HBoV teşhisi, sadece moleküler teknikler ile yapılır. Birçok laboratuvarında NP-1, NS-1 ya da VP1/2 genlerini hedef alan konvansiyonel PCR ve RT-PCR teknikleri kullanılmaktadır (64). HBoV enfeksiyonunda onay alınmış özel bir tedavi yöntemi yoktur. Belirtilere göre verilen destek tedavilere ağır klinikle seyreden olgularda ihtiyaç olabilir (65).

2.7. Koronavirüs

İnsan koronavirüsleri, genellikle sağlıklı çocuk ve yetişkinlerde hafif bir solunum yolu hastalığına sebep olmaktadır. HCoV (SARS - CoV ve MERS - CoV) yaşlılarda ya da altta yatan hastalığı olanlarda ASYE'ye sebep olarak yüksek mortalite ve morbiditeye yol açabilir.

2.7.1.Viroloji

Coronavirüsler, Coronaviridae ailesinin ortalama 26-32 kilobaz büyüklüğünde, pozitif duyarlı, tek sarmallı, zarflı RNA virüsleridir. Elektron mikroskobu ile bakılınca taç benzeri görünimleri sebebiyle "CoV" adı verilmiştir. HCoV, ilk defa 1965 yılında ÜSYE olan hastaların burun akıntısından izole edilerek B814 olarak adlandırıldı. HCoV'ler, protein dizilerindeki farklılıklara göre, alfa, beta, gama ve delta olmak üzere

dört türe sınıflandırılır; HCoV'lerinin çoğu beta-CoV cinsinden oluşturur ve A, B, C ve D olarak da dört alt gruba ayrılmaktadır. Filogenetik verilere göre, yarasalar ve kemirgenler çoğunlukla alfa-CoV ve beta-CoV'nin gen kaynağı iken, kuşlar ise gama-CoV'lerin ve delta-CoV'lerin ana kaynağı olduğu bilinmektedir. Yalnızca alfa ve beta koronavirüsler insanları enfekte etmektedir. Bugüne kadar iki alfa-CoV (HCoV-229E ve HCoV-NL63) ve diğer beş beta-CoV (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV), ağır akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) olmak üzere yedi HCoV tespit edilmiştir (66).

2.7.2. Patoloji

Yüzey proteinleri ile hücresel reseptörlere bağlanan HCoV, plazma membranı ile direkt füzyon ya da endositoz ile hücre içine girer. Koronavirüs replikasyonuna konak cevabı hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Geçirilen doğal enfeksiyon sonrası humoral bağışıklık cevabı görülebilir, fakat hücre aracılı bağışıklığın rolü çok net anlaşılamamıştır (67). SARS-CoV ve MERS-CoV sitopatik etkilerinin dışında radyografik farklılıkları da bulunmaktadır (68).

2.7.3. Epidemiyoloji

İnsanlarda enfeksiyon oluşturan tüm koronavirüslerin tümünün kaynağının yarasalar olduğu tahmin edilmektedir (66). HCoV enfeksiyonları tüm yıl boyunca görülebilmektedirler.

En sık bilinen HCoV türleri arasında 229E, OC43, NL63 ve HKU1 yer almaktadır ve insanlarda hafif seyirli semptomlarına neden olur. SARS-CoV ve MERS-CoV türleri ise insanlarda şiddetli pnömoni ve yüksek mortalite ile seyreden patojen etkenlerdir.

Tüm dünyada hızla yayılarak anksiyete, hastalık ve ölüme neden olan Yeni koronavirüs SARS-CoV-2'nin etkileri hala devam etmektedir (69).

2.7.4. Klinik

HCoV yaygın olan dört türü ile (HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1) genellikle soğuk algınlığı belirtileri olan burun akıntısı, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, hapsirme, ateş ve ishal görülebilir ve genellikle kendi kendini sınırlamaktadır. Bununla beraber HCoV'lere bağlı akut otitis media ya da astım atakları da görülebilmektedir. Daha nadir şekilde, bebeklerde ve bağışıklığı zayıflamış kişilerde bronşiyolit ve pnömoniye benzer ASYE'una benzer klinik tabloya sebep olabilir.

Çin'deki Hubei Eyaletinin Wuhan şehrinde 2019 Aralık ayında SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bilinen pnömonili hasta kümeleri tespit edilmiş ve daha sonra DSÖ, SARS-CoV-2'nin sebep olduğu ASYE salgına “Uluslararası Önele Sahip Halk Sağlığı Acil Durumu” olarak ilan ederek COVID-19 hastalığı olarak isimlendirildi. SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV gibi ciddi solunum yolu enfeksiyonuna neden olur. Bazı hastalarda ishal de görülebilir (70,71).

2.7.5. Tanı ve tedavi

HCoV tanısı için multipleks gerçek zamanlı Rt-PCR tüm HCoV türlerini saptayabilmesi ve yeni HCoV'lere daha da adapte edilebilmesi sebebiyle en sık tercih edilen teknik olarak kullanılmaktadır (72).

2020 yılı sonlarından bu yana birçok ülkede acil kullanıma onayı alınan aşılar kullanılmaktadır (73). Ayrıca enfekte hastalara semptomatik destek tedavileri de uygulanmaktadır. Oldukça bulaşıcı olan HCoV gibi viral enfeksiyonlarda bireylerin izolasyonu, sağlık çalışanlarına ve diğer bireylere hastalığın bulaşmasını engellemek toplum sağlığı açısından oldukça önemlidir (72).

2.7.6. COVID-19

Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinde 2019 yılı Aralık ayı sonunda, ortaya çıkmıştır (71).

2.7.6. 1. COVID-19 Tanısı

COVID-19'un tarama ya da tanısı için kullanılabilecek örnekler arasında naofaringeal ve/veya orofaringeal sürüntü, bronkoalveolar lavaj sıvısı, balgam, bronşial aspirasyon veya kan alınması tavsiye edilmektedir (72). Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Rt-PCR), yalnızca genomik RNA geliştirme ve tanısında kullanılan bir PCR yöntemidir (74).

2.7.6. 2. COVID-19 Kliniği

COVID-19 enfeksiyonunda hastalarda başlama belirtisi olarak sıklıkla çarpıntı, göğüste sıkışma ve dispne görülebilmektedir (75). Çocuklarda en yaygın belirtiler arasında yüksek ateş (%51), öksürük (%41), boğaz ağrısı (%16), çarpıntı (%12), burun akıntısı (%14), burun tıkanıklığı (%17), takipne (%9), ishal (%8), kusma (%7), halsizlik (%12), hipoksemi (%3) ve göğüs ağrısı (%3) yer almaktadır (71). Koku alamama çocuk

hastalarda sık olmamakla birlikte çocuk ve yetişkin hastalarda pozitif SARS-CoV-2 testi için en güçlü belirteçtir (76).

Çocuklarda şiddetli hastalık oranı %5,8 iken yetişkinlerde %18,5 oranındadır (77). COVID-19 hastalığında mortalite erkeklerde kızlara göre 2,4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (75). Çocuk hastalarda ACE-2 maturitesi ve fonksiyonu daha az olması sebebi ile COVID-19'a daha az duyarlı oldukları tahmin edilmiştir (77). Laboratuvar kesin tanısı konulmuş olguların %15'inin pnömoninin eşlik ettiği şiddetli hastalık tablosuna, bu hastaların da ortalama %7'sinde solunum yetmezliği, şok veya çoklu organ yetmezliği ortaya çıktığı bildirilmiştir (78).

Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan çocuk hastalarda görülebilecek nadir nörolojik bulgular arasında Akut Dissemine Ensefalomiyelit (ADEM), akut transvers miyelit, solunum yetmezliği, miyokardit, şok, oküler bulgular, akut renal yetmezlik ve çoklu organ yetmezliği görülebilmektedir. Enfekte çocukların çoğu iyi prognozlu olup belirtiler 1-2 hafta içinde düzelmektedir (76).

2.7.6. 3. Türkiye'de Pandemi Süreci

Ülkemizde ulusal pandemi planı, 2006 yılında influenza pandemisi hazırlığının bir parçası olarak yayınlanmıştır (79). COVID-19 pandemisi için oluşturulan bilimsel kurul, ilk toplantısını 22 Ocak 2020'de gerçekleştirilerek COVID-19'a yönelik kılavuz hazırlanarak 24 Ocak 2020 de Sağlık Bakanlığı'nın resmi internet sitesinde yayınlanmıştır (80).

Ülkemizdeki ilk COVID-19 olgusu, 11 Mart 2020 yılında tespit edildi (81). Pandemi önlemleri kapsamında 16 Mart 2020'de kreşler, okullar ve üniversiteler kapatılarak uzaktan eğitime geçiş yapıldı (80). COVID-19 enfeksiyonuna bağlı ülkemizde görülen ilk ölüm 17 Mart 2020'de görülmüştür (79).

İlk olgunun tespitinden sonra hamileler, kronik hastalığı bulunanlar ve 60 yaş üzeri olan çalışanlara idari izin getirilerek, uzaktan çalışma ve esnek çalışma saatleri, COVID-19 belirtileri olan tüm hastalara ücretsiz tedavi verilmesi, evden zorunlu haller dışında çıkılmaması benzeri önlemler alınmıştır (81). 21 Mart 2020'de 65 yaş üzeri ve kronik hastalığı bulunanlara, 3 Nisan 2020'de ise 20 yaş altı kişilere sokağa çıkma yasağı getirilmiştir (79).

27 Mart 2020'de uluslararası uçuşların tamamı iptal edilmiştir (82). 11 Nisan 2020'de tüm ülkede sokağa çıkma yasağı uygulanılmaya başlanmıştır (82). 11 Mayıs

2020’de günlük hasta sayılarında azalma başlaması sonrası pandemi önlemleri azaltılmaya ve kademeli normalleşmeye geçilmiştir (83).

SARS-CoV-2 bir RNA virüsü olduğu için devamlı değişime uğrayarak mutasyonlar oluşmaktadır. İlk önce B1.1.7 (İngiliz varyantı), daha sonra B.1.352 (Güney Afrika varyantı) tespit edilmiştir (80). 1 Haziran 2020’de ise ikinci faz kademeli normalleşme başlamıştır (83). Pandemi kontrolünü sağlamak amacıyla 14 Ocak 2021’de aşılama, ilk grupta önce sağlık çalışanları, 65 yaş üzeri ve toplu alanlarda yaşayanlara; daha sonra ikinci grup kritik sektörler ve yüksek riskli alan çalışanlarına, 50 yaş üzeri ve en az bir kronik hastalığı bulunanlara; üçüncü grupta ise 50 yaş altı ve en az 1 kronik hastalığı bulunanlara; dördüncü grupta ise ilk 3 grupta olmayan kişiler olacak şekilde başlatılmıştır (80).

2020 yazı başlayan normalleşme dönemi sonrası hasta sayısındaki artış sebebiyle Kasım ayı itibari ile ulusal kısmi kapanmalar başlatılmış 1 Mart 2021’de illerde gözlenen hasta sayılarına göre bölgesel kararlar alınmaya başlanarak; okullarda yalnızca kreşler, ilköğretim, 8. ve 12. Sınıflarda eğitim başlamıştır. Yeni, hızlıca bulaşan varyantların tespit edilmesi ile 29 Nisan 2021’de tam kapanma başlatılarak okullar yeniden uzaktan öğretime geçirilerek tüm sınavlar ertelenmiştir. Kademeli açılmanın ilk fazı 17 Mayıs 2021’de, ikinci fazı ise 1 Haziran 2021’de gerçekleştirilmiştir (83).

2.8. Viral Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Tanısı için Laboratuvar Testleri

Tanı için klinik değerlendirme ile birlikte birçok laboratuvar testi de kullanılmaktadır. Beyaz küre sayımı, C-Reaktif Protein (CRP) ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) enfeksiyon belirteçleri olarak kullanılır ancak hiçbir bakteriye, viral veya bakteriye veya ko-enfeksiyonların ayırımını sağlayamaz.

2.8.1. Örneklerin Alınması

Virüs tespit edilmesi için, kültür, hızlı antijen testi ya da PCR ile yeterli örneğin toplanması gerekir. Nazal yıkama genellikle çocuklarda kullanılmaktadır. Viral kültür kitleri için kullanılan nazofarengeal swablar da doğru biçimde kullanılması zordur. Yeterli şekilde örnek alabilmek nazal konkalar hafifçe ama yaklaşık 5 saniye sıkı bir şekilde sürtülmesi gerekir (8).

Tablo 3. Solunum yolu enfeksiyonuna sebep olan viral patojen etkenlerin farklı tanı testlerinin test özellikleri.

	Kültür	Hızlı EIA	DFA/IFA	Seroloji	PCR
Influenza A	++	+	+	++	+++
Influenza B	++	+	+	++	+++
RSV	+	+/-	+/-	+++	+++
hMPV	+/-	0	+/-	+++	+++
PiV	+	0	+/-	+++	+++
Koronavirüs	0	0	0	+++	+++
Adenovirüs	+	0	+/-	+	+++
HRV	+	0	0	0	+++

(0; uygun değil, +/-; uygun ancak duyarlılığı düşük, +; orta düzeyde duyarlı, ++; İyi duyarlı, +++; tam duyarlı, EIA; Enzim immunoassays, DFA; Direkt Floresan Antikor, IFA; İmmüno floresan Antikor)

2.8.2. Kültür testleri

Viral kültür testleri yapabilmek için, sıklıkla özel laboratuvarlara ve iyi eğitilmiş personele ihtiyaç duyulur. Viral bir etkenin kesin tespit edilebilmesi günler veya haftalar gerekebilir. Viral kültür, İnfluenza gibi dayanıklı virüsler için RSV gibi dayanaksız virüslere göre daha uygun olan bir yöntemdir. Bu sorun, özellikle örneklerin bir merkez laboratuvara taşınmasının gecikebileceği durumlarda karşımıza çıkar.

Hücre kültürü hatlarının hiç biri, tıbbi olarak önemli olan virüsler için yeterli olmadığı için klinik laboratuvarlarda alınan örneklerdeki virüs enfeksiyonlarının teşhis edebilmek için birden fazla hücre hattı kullanmak gerekebilir. En sık kullanılan ‘Shell Vial yöntemi’ olup bir lam üzerine tutturulan tek tabaka hücre kültürlerinin üzeri santrifüjle hastalık örnekleri inoküle edilerek 48-72 saat sonra virüs proteinlerine spesifik monoklonal antikorlarla immün boyama (floresan antikor) ile üreme tespit edilir (8).

R-mix (Diagnostic Hybrids) gibi bazı Shell Vial kültürlerinde tanımlanabilecek etkenlerin sayısını arttırabilmek için, iki hücre tipi beraber kullanılabilir. Bu sayede

İnfluenza A ve B, PİV 1-4, RSV ve adenovirüsler aynı zamanda saptanabilir. İnfluenza her iki (konvansiyonel ve Shell Vial)yöntem ile de tanımlanabilmektedir. Geleneksel hücre kültüründe, sitopatik etki daha az ve sonuçlar genellikle 3-5 günde alınabildiği için, ek bir basamağa ihtiyaç duyulur (84).

Viral kültür, seroloji ve PCR yöntemlerine nazaran kısmen duyarsız olduğu kabul edilmektedir. Bu sebeple, epidemiyolojik çalışmaların çoğunluğu, seroloji ve Rt-PCR ile yapılmaktadır (8).

2.8.3. Hızlı antijen testi

Enzim immunoassays (EIA), 15 dakikadan daha az sürede sonuç alınabilen basit testler olup genellikle klinik çalışmalarda da hızlı antijen testleri olarak isimlendirilmiş ve çocuklarda İnfluenza ve RSV tespitinde büyük başarı sağlanmıştır. Kültür testlerinde olduğu gibi, bu testlerin de optimal duyarlılığı için örneklerin yeterli şekilde toplanması gereklidir (85).

2.8.4. Floresan antikor testi

Floresan antikor boyama, solunum yolu viral patojenlerinin tespit edilebilmesi için kullanılan başka bir hızlı yöntem olup bir mikroskop lamı üzerindeki numunenin bir pelet hücresine yerleştirilmesi ve daha sonra viral spesifik floresan antikorları ile boyanması gerekir. Bu yöntem için eğitilmiş personele ihtiyaç vardır, fakat sonuçlar sıklıkla birkaç saat içerisinde alınabilir. Klinik çalışmalarda bu testlere ya doğrudan floresan antikor (DFA) testi veya İmmünofloresan Antikor (IFA) olarak isimlendirilir. Adenovirüsler, İnfluenza A, İnfluenza B, RSV ve PİV tipleri 1, 2 ve 3'ü tespit etmek için kullanılabilmektedir (8).

2.8.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

İlk olarak Kary Mullis tarafından 1984 yılında geliştirilmiş olan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), klinik çalışmalarda popüler bir yöntem haline gelerek çok yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır. PCR ile virüslerin nükleik asit miktarları enfeksiyöz organizmaların olması gerekmeden tespit edilebildiği için kültür ve antijen tespitindeki zayıf duyarlılık sorunları çözülmüştür (8). PCR, viral kültür kullanılarak yapılmış önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında influenza, RSV, hMPV, PİV, HRV ve HCoV da dahil olmak üzere ASYE etkeni olan virüsleri daha doğru bir şekilde saptadığı bildirilmiştir. Ayrıca, HCoV ve grup C HRV kaynaklı hastalıkların tanısı için kullanılabilen tek yöntem PCR'dır (8,86).

2.8.6. Serolojik Tanı Testleri

Viral solunum yolu enfeksiyonları genellikle tekrarlaması sebebiyle özgül viral immünoglobulin G'yi saptayan tek bir serum örneği teşhis için uygun olmadığı ve yeni bir enfeksiyonun tanımlanabilmesi için antikor düzeyinde 4 kat artış olması gereklidir. İmmünoglobulin M testlerinin de akut tanı için yeterli olduğu kanıtlanamamıştır. Tanı koymada gecikmelere sebep olduğundan serolojik testler klinisyenler için çok kullanışlı değildir (8)



3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma retrospektif olarak planlanmış olup, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi'ne 01.10.2022- 01.05.2023 tarihleri arasında başvuran, yaşları 0-18 yaş arası değişen ve “Solunum Yolu RT-qPCR MX-24S Paneli” çalışılan hastalar araştırmaya alındı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, başvuru anındaki yakınmaları, Solunum Yolu RT-qPCR MX-24S Paneli ile saptanan etken olup olmadığı ve varsa hangi patojenin saptandığı, hospitalizasyon öyküsünün olup olmadığı olduysa yatış süresi ve komorbidite durumu hastane veri tabanındaki hasta dosyalarından öğrenilip her bir hasta için kaydedildi. Solunum Yolu RT-qPCR MX-24S Paneli ile etken saptanan hastalar Grup 1, etken saptanmayanlar Grup 2 olarak kabul edildi.

Örneklerin alınması ve incelenmesi

Çalışmada değerlendirmeye alınan Solunum Yolu RT-qPCR MX-24S Paneli, Bio Speedy (Bioeksen, Türkiye), Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nca halen çalışılmakta olan, patojen etkenlere ait nükleik asitleri saptayabilen bir yöntemdir. İlgili yöntem ile hastadan alınan nazofarengeal sürüntü örneği 3 günde sonuç vermektedir. Solunum yolu örneklerinin alınmasında çubuk kısmı bükülebilir özellikte olan rayon uçlu eküvyonlar kullanılmaktadır. Hastalardan bükülebilir rayon uçlu eküvyonlar ile önce tonsil ve farenks arka duvarından, ardından burun deliğine sokularak nazofarinkse girilip, 5 saniye bekletildikten sonra yavaşça çevrilerek kombine burun-boğaz sürüntü örneği alındı. Sürüntü örnekleri 2 ml'lik vNAT® Transfer Tube (Bioeksen, Türkiye) içerisine bırakıldı. Tüpün içerisindeki viral nükleik asit salıcı ve koruyucu sıvı, klinik örnekle temas ettikten 1 dakika sonra örnekteki tüm viral, bakteriyel veya ökaryotik patojenleri etkisiz hale getirir ve ekstraksiyon işlemine gerek duyulmaksızın örneğin Gerçek Zamanlı PCR (qPCR) reaksiyonlarında kullanılabilmesini sağlamaktadır.

vNAT® Transfer Tube içerisine bırakılan sürüntü çubuğu - eküvyon kısmı tüpün içinde kalacak şekilde-işaretleli yerden kırıldı, tüpün kapağı kapatılarak 10-20 saniye vortekslendi.

Bio-Speedy® Solunum Yolu RT-qPCR MX-24 Panel (Bioeksen, Türkiye) reaksiyon stripleri ve Mic Soğutucu Blok (Bioeksen, Türkiye) -18 °C'deki dondurucudan

çıkarıldı. Her biri 8 kuyucuktan oluşan paneller ile toplam 24 etkene ait genetik materyal saptanabilmektedir (Tablo) .

Örnek sayısınınca test paneli alınarak soğutucu blok üzerine yerleştirildi, soğutucu blok ısınmadan her bir kuyucuğa 10’ar µl “örnek” bırakıldı. Her çalışmada birer kuyucuğa kit içeriğinde bulunan Pozitif Kontrol (PC) ve Negatif Kontrol (NTC) süspansiyonlarından 10’ar µl eklendi.

Tablo 4. Bio-Speedy® Solunum Yolu RT-qPCR MX-24 Panel kit içeriği

İçerik	Spesifik nükleik asit amplifikasyonu ve tespit
SY-1 Rxn Strip	1 FAM: SARS-CoV-2 HEX: İnsan (İnternal Kontrol) ROX: Influenza B CY5: Influenza A
	2 FAM: İnsan Coronavirus 229E HEX: İnsan Coronavirus OC43 ROX: İnsan Coronavirus NL63 CY5: İnsan Coronavirus HKU1
	3 FAM: İnsan Parainfluenza 1 HEX: İnsan Parainfluenza 2 ROX: İnsan Parainfluenza 3 CY5: İnsan Parainfluenza 4
	4 FAM: İnsan Metapneumovirus (hMPV) HEX: İnsan Enterovirus/İnsan Rhinovirus Oligo Set 1 CY5: İnsan Adenovirus
SY-1 Rxn Strip	5 FAM: İnsan Bocavirus ROX: İnsan Parechovirus CY5: İnsan Enterovirus/İnsan Rhinovirus Oligo Set 2
	6 FAM: Legionella pneumophila ROX: Mycoplasma pneumoniae CY5: Chlamydomphila pneumoniae
	7 FAM: Haemophilus influenzae ROX: Bordetella pertussis CY5: Streptococcus pneumoniae
	8 FAM: Respiratuvar Sinsityal Virus (RSV) A/B
PC	Pozitif Kontrol
NTC	Negatif Kontrol

FAM, HEX, ROX ve CY5: Termal döngü cihazındaki farklı okuma kanalları,
PC: Pozitif Kontrol, NTC: Negatif Kontrol

Örneklerin eklendiği striplerle birlikte her çalışmada birer pozitif ve negatif kontrol stripleri qPCR cihazına yerleştirildi. Cihazdaki PCR reaksiyon kurulumu tabloda belirtildiği şekilde yapıldı.

Tablo 5. PCR Reaksiyon Kurulumu

Basamak	Döngü sayısı	Süre	Sıcaklık
Ters Transkripsiyon	1	3 dakika	52°C
Bekleme	1	10 saniye	95°C
Denaturasyon	12	1 saniye	95°C
Bağlanma/Uzama	Her döngüde bağlanma sıcaklığında 1°C azalma	15 saniye	67°C - 56°C
Denaturasyon	30	1 saniye	
Bağlanma/Uzama		15 saniye	
Okuma		FAM, HEX, ROX, CY5	

Örnekte kalıp DNA veya RNA varlığında çoğaltılan genetik materyaller PCR cihazındaki okuma kanallarında farklı renklerde floresan boyalar (FAM: yeşil, HEX: sarı, ROX: turuncu, CY5: kırmızı) kullanılarak ilgili kanalda amplifikasyon (çoğalma) eğrileri oluşur. Örnekte kalıp DNA veya RNA yokluğunda genetik materyalde çoğalma olmayacağından boyalar ışıma yapmayacak, böylece amplifikasyon eğrileri gözlenemeyecektir.

Çalışma sonuçları değerlendirilirken öncelikle pozitif ve negatif kontrol kuyucuklarındaki ışımlar kontrol edildi. Kontroller geçtikten sonra her örnekte ilgili kanallardaki ışımlar sonucu oluşan amplifikasyon eğrileri gözlenerek ilgili etkene ait DNA veya RNA varlığı raporlandı.

İstatistiksel değerlendirme,

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 24.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” istatistik yazılımı ile değerlendirilmek için bilgisayar ortamına yüklendi.

Çalışmada elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama, $\pm$ standart sapma ve yüzde olarak tablo halinde verildi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak özetlendi.

Kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında Fisher’s Exact ve Pearson chi-square testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 126 kız ve 204 erkek olmak üzere toplam 330 hasta dahil edildi (Tablo 4). Kız hastaların %68,3'ünde (N= 86), erkek hastaların %70,6'sında (N=144) Rt-PCR viral etken pozitifliği saptandı (Tablo 4). Grup 1, 230 hastadan (kız:86; %, erkek:144; %), Grup 2 ise 100 hastadan (kız:40 erkek:60) oluşuyordu. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılmasında hastalarda Rt-PCR ile viral etken saptanması ile cinsiyet arasında ilişki olmadığı bulundu (p=0,65).

Yaş gruplarına göre hastaların dağılımı incelendiğinde Rt-PCR pozitifliği ile yaş grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulundu (p=0,001) (Tablo 6). Bu çalışmada yaş gruplarına göre incelendiğinde en fazla 161 hasta ile 1-6 yaş arası yaş grubu olarak saptandı. Grupların özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir .

Tablo 6. Grupların cinsiyet, yaş grubu ve klinik sonlanım özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	HASTALAR		Toplam n(%)	P değeri
	GRUP 2 n(%)	GRUP 1 n(%)		
Cinsiyet Kız Erkek				0,65
	40(31,7)	86(68,3)	126(100)	
	60(29,4)	144(70,6)	204(100)	
Yaş Grubu 1ay-12 ay 1yaş-6 yaş 6yaş-10 yaş >10 yaş				0,001
	25(29,8)	59(70,2)	84(100)	
	37(23)	124(77)	161(100)	
	16(36,4)	28(63,6)	44(100)	
	22(53,7)	19(46,3)	41(100)	
Klinik sonlanım Ölüm Yaşayan				0,65
	3(37,5)	5(67,5)	8(100)	
	97(30,1)	225(69,9)	322(100)	

Çalışmaya alınan hastaların yaş, vücut ağırlığı ve yatış süresi karşılaştırılmasında, Grup 1 yaş ortalaması 46,97±45,25 ay iken Grup 2 63,70±59,21 ay idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,005).

Gruplar arasında vücut ağırlığı ortalaması karşılaştırıldığında Grup 1’de vücut ağırlığı ortalaması $16,07 \pm 11,26$ kg iken Grup 2’de $20,23 \pm 16,66$ kg idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,010$).

Gruplar arasında yatış süresi ortalaması karşılaştırıldığında Grup 1’de yatış süresi ortalaması $6,00 \pm 20,41$ gün iken Grup 2’de $10,33 \pm 15,67$ gün idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,060$) (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların yaş, vücut ağırlığı ve yatış süresi açısından karşılaştırılması

Özellik	GRUP 2 (Ortalama $\pm$ SD)	GRUP 1 (Ortalama $\pm$ SD)	Tüm Hastalar (Ortalama $\pm$ SD)	P değeri
Yaş(ay)	63,70 $\pm$ 59,21	46,97 $\pm$ 45,25	52,04 $\pm$ 50,39	0,005
Vücut ağırlığı(kg)	20,23 $\pm$ 16,66	16,07 $\pm$ 11,26	17,33 $\pm$ 13,46	0,010
Yatış süresi(gün)	10,33 $\pm$ 15,67	6,00 $\pm$ 20,41	7,32 $\pm$ 19,18	0,060

Bu çalışmaya alınan hastalardan 60’ı üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) ve 270’i ise alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) tanısı aldı. Hastaların ÜSYE veya ASYE tanılı olması ile Rt-PCR pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p= 0,13$) (Tablo 8).

Bu çalışmada 133 hastada ek kronik hastalıkların olduğu (%41,5), 193 hastada ek hastalık olmadığı (%58,5) tespit edildi. Rt-PCR pozitifliği ile ek hastalık varlığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo 8). En fazla eşlik eden ek hastalıklar 55 (%16,6) hastada astım, 21 (%6,3) hastada konjenital kalp hastalığı ve 16(%4,8) hastada immün suprese durumlar olarak tespit edildi (Tablo 8). Hastalardaki konjenital kalp hastalıkları, immün suprese durumlar ve kronik akciğer hastalıklarının dağılımı Tablo 9’da gösterilmiştir.

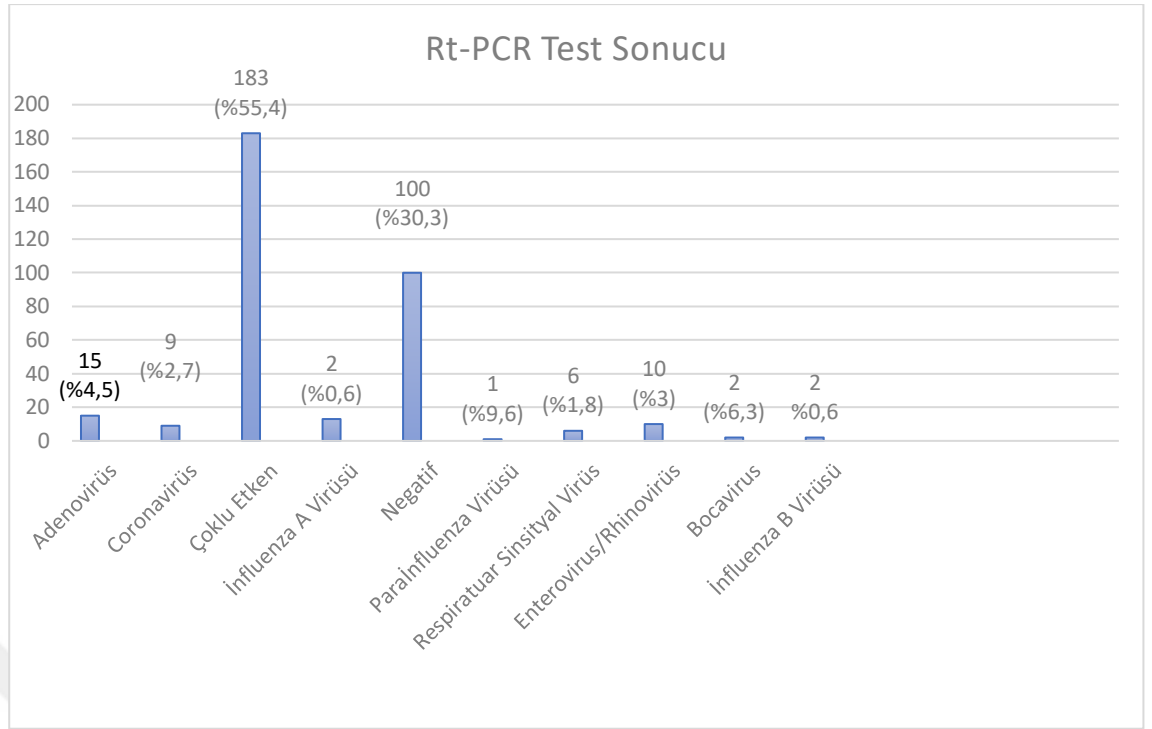
Tablo 8. Grupların tanı ve ek hastalık özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik		HASTALAR		Toplam n(%)	P değeri
		GRUP 2 n(%)	GRUP 1 n(%)		
Tanı	ÜSYE	23(38,3)	37(61,7)	60(100)	0,13
	ASYE	77(28,5)	193(71,5)	270(100)	
Ek Hastalık	Yok	47(24,4)	146(75,6)	193(100)	< 0,01
	Var				
	Astım	13(23,6)	42(76,4)	55(100)	
	Serebral Palsi	3(42,9)	4(57,1)	7(100)	
	Konjenital Kalp Hastalığı	7(33,3)	14(66,7)	21(100)	
	Kistik Fibrozis	7(58,3)	5(41,7)	12(100)	
	Metabolik Hastalık	6(46,2)	7(53,8)	13(100)	
	İmmun Durumlar Suprese	7(43,8)	9(56,2)	16(100)	
	Kronik Hastalıkları Akciğer	10(76,9)	3(23,1)	13(100)	

Tablo 9. Konjenital kalp hastalıkları, immun suprese durumlar ve kronik akciğer hastalıklarının dağılımı

Ek Hastalık	Sayı(%)
Konjenital Kalp Hastalığı	21(100)
Dilate Kardiyomiyopati	8(38)
Perimembranöz VSD	1(4,8)
PDA	1(4,8)
AVSD	4(19)
Sekonder ASD	3(14,2)
RKMP	1(4,8)
Mitral Yetmezlik	1(4,8)
Opere Truncus Arteriosuz	1(4,8)
PFO	1(4,8)
İmmun Suprese Durumlar	16(100)
Down Sendromu	5(31,3)
ALL	3(18,7)
AML	2(12,5)
Hodgkin Lenfoma	1(6,2)
İmmun yetmezlik	5(31,3)
Kronik Akciğer Hastalıkları	13(100)
Broşiolitis obliterans	2(15,4)
Kistik Akciğer Hastalığı	1(7,7)
Bronşektazi	2(15,4)
Bronkopulmoner Displazi	5(38,4)
Bronkomalazi	2(15,4)
Akciğer Hipoplazisi	1(7,7)

Bu çalışmada Rt-PCR testi ile saptanan etkenler 15(%4,5) hastada Adenovirüs, 10(%3) hastada Enterovirus/Rhinovirus, 9(%2,7) hastada HCoV, 6(%1,8) hastada RSV, 2(%0,6) hastada İnfluenza A virüsü, 2(%0,6) hastada İnfluenza B virüsü, 2(0,6) hastada Bocavirüsü(%4,2), 1(%0,3) hastada Parainfluenza virüsü ve 183(%55,4) hastada çoklu etken tespit edildi (Şekil 1).



Şekil 1. Rt-PCR test sonucuna göre viral etkenlerin dağılımı

Çalışmamızda Rt-PCR ile klinik bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde ateş, öksürük, solunum sıkıntısı, göğüs ağrısı, bulantı kusma, döküntü ve el ayak soyulması gibi başvuru şikayetleri ile viral etken varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p=0,035$, $p=0,039$, $p=0,003$, $p=0,031$, $p=0,043$, $p=0,050$, $p=0,008$) Grupların klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Grupların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik		Viral Etken		Toplam n(%)	P değeri
		GRUP 2 n(%)	GRUP 1 n(%)		
Ateş	Yok	53(36,3)	93(63,7)	146(100)	0,035
	Var	47(25,5)	137(74,5)	184(100)	
Öksürük	Yok	44(37,3)	74(62,7)	118(100)	0,039
	Var	56(26,4)	156(73,6)	212(100)	
Burun akıntısı	Yok	95(30,9)	212(69,1)	307(100)	0,354
	Var	5(21,7)	18(78,3)	23(100)	
Boğaz ağrısı	Yok	100(30,8)	225(69,2)	325(100)	0,137
	Var	0(0)	5(100)	5(100)	
Solunum sıkıntısı	Yok	67(26,3)	188(73,7)	255(100)	0,003
	Var	33(44)	42(56)	75(100)	
Balgam	Yok	95(29,8)	224(70,2)	319(100)	0,266
	Var	5(45,5)	6(54,5)	11(100)	
Hırıltı	Yok	85(30)	198(70)	283(100)	0,795
	Var	15(31,9)	32(68,1)	47(100)	
Göğüs ağrısı	Yok	98(29,9)	230(70,1)	328(100)	0,031
	Var	2(100)	0(0)	2(100)	
Morarma	Yok	98(30)	229(70)	327(100)	0,169
	Var	2(66,7)	1(33,3)	3(100)	
Hemoptizi	Yok	99(30,3)	230(69,9)	329(100)	0,129
	Var	1(100)	0(0)	1(100)	
Karın ağrısı	Yok	99(30,2)	229(69,8)	328(100)	0,543
	Var	1 (50)	1(50)	2(100)	
Bulantı Kusma	Yok	96(31,9)	205(68,1)	301(100)	0,043
	Var	4(13,8)	25(86,2)	29(100)	
Emmeme	Yok	99(30,2)	229(69,8)	328(100)	0,543
	Var	1(50)	1(50)	2(100)	
İştahsızlık	Yok	99(30,4)	227(69,6)	326(100)	0,816
	Var	1(25)	3(75)	4(100)	
Halsizlik	Yok	97(30,3)	223(69,7)	320(100)	0,983
	Var	3(30)	7(70)	10(100)	
Kas eklem ağrısı	Yok	98(30,3)	225(69,7)	323(100)	0,920
	Var	2(28,6)	5(71,4)	7(100)	
Kulak ağrısı	Yok	100(30,5)	228(69,5)	328(100)	0,350
	Var	0(0)	2(100)	2(100)	
Konjunktivit	Yok	100(30,8)	225(69,2)	325(100)	0,137
	Var	0(0)	5(100)	5(100)	
Baş ağrısı	Yok	96(30,2)	222(69,8)	318(100)	0,816
	Var	4(33,3)	8(66,7)	12(100)	
Konvülsiyon	Yok	97(29,8)	228(70,2)	325(100)	0,145
	Var	3(60)	2(40)	5(100)	
Döküntü	Yok	96(29,6)	228(70,4)	324(100)	0,050
	Var	4(66,7)	2(33,3)	6(100)	
El ayak soyulma	Yok	97(29,7)	230(70,3)	327(100)	0,008
	Var	3(100)	0(0)	3(100)	

Hastaların başvuru aylarına göre karşılaştırılmasında Ocak ve Mart ayı başvuru sayıları ile Rt-PCR pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı (sırasıyla $p=0,018$, $p=0,009$). Grupların başvuru aylarına göre karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Grupların başvuru aylarına göre karşılaştırılması

Başvuru Ayı	Viral Etken		Toplam n(%)	P değeri
	GRUP 2 n(%)	GRUP 1 n(%)		
Ekim	4(66,7)	2(33,3)	6(100)	0,060
Kasım	2(50)	2(50)	4(100)	0,388
Aralık	14(23,3)	46(76,7)	60(100)	0,194
Ocak	38(24,1)	120(75,9)	158(100)	0,018
Şubat	7(38,9)	11(61,1)	18(100)	0,415
Mart	35(41,7)	49(58,3)	84(100)	0,009

Çalışmamızda hastaların başvuru ayına göre saptanan virüslerin sayı ve yüzdeleri değerlendirildiğinde İnfluenza A saptanan 47 hastanın 35(%74,5)’i Ocak ayında ve 9(%19,1)’si Aralık ayında, Adenovirüs saptanan 38 hastanın 20(%52,6)’si Ocak ayında, 11(%28,9)’i Mart ayında, RSV saptanan 30 hastanın 15(%50)’i Ocak ayında, 13(%43,3)’ü Aralık ayında, HCoV saptanan 21 hastanın 10(%47,6)’u Aralık ayında ve 8(%38,1)’i Ocak ayında, Enteroviru/Rhinovirus saptanan 16 hastanın 6(%37,5)’si Ocak ayında ve 6(%37,5)’si Mart ayında, Bocavirüs saptanan 4 hastanın 2(%50)’si Ocak ayında, 1(%25)’i Mart ve 1(%25)’i Aralık ayında, İnfluenza B saptanan 15 hastanın 9(%60)’u Mart ayında ve 4(%26,7)’ü Ocak ayında, Parainfluenza virüsü saptanan 2 hastanın 1(%50)’i Ocak ayında ve 1(%50)’i Ekim ayında tespit edilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Başvuru ayına göre saptanan virüslerin sayı ve yüzdeleri.

Saptanan Virus	Ekim n(%)	Kasım n(%)	Aralık n(%)	Ocak n(%)	Şubat n(%)	Mart n(%)	Toplam n(%)
İnfluenza A	0(0)	0(0)	9(19,1)	35(74,5)	0(0)	3(6,4)	47(100)
Adenovirus	0(0)	1(2,6)	4(10,5)	20(52,6)	2(5,3)	11(28,9)	38(100)
RSV	0(0)	0(0)	13(43,3)	15(50)	1(3,3)	1(3,3)	30(100)
Coronavirus	0(0)	1(4,8)	10(47,6)	8(38,1)	0(0)	2(9,5)	21(100)
Enterovirus/ Rhinovirus	0(0)	0(0)	3(18,8)	6(37,5)	1(6,3)	6(37,5)	16(100)
İnfluenza B	0(0)	0(0)	0(0)	4(26,7)	2(13,3)	9(60)	15(100)
Bocavirus	0(0)	0(0)	1(25)	2(50)	0(0)	1(25)	4(100)
Parainfluenza Virusu	1(50)	0(0)	0(0)	1(50)	0(0)	0(0)	2(100)

Çalışmamızda solunum yolu örneklerinde patojen taranan 330 olgudan 118 olguda (%35,7) iki veya üç patojen birlikte tespit edilmiştir. Rt-PCR test sonucunda pozitif hastaların %3,3'ünde viral koenfeksiyon şeklinde tespit edilmiştir. Koenfeksiyonlar içerisinde en sık gözlenen virüs birlikteliği ise %27,2 ile Adenovirus-RSV ve %27,2 ile HCoV- RSV oluşturmaktadır. Saptanan viral patojen birliktelikleri Tablo 13'de görülmektedir.

Tablo 13. Saptanan virüs birliktelikleri

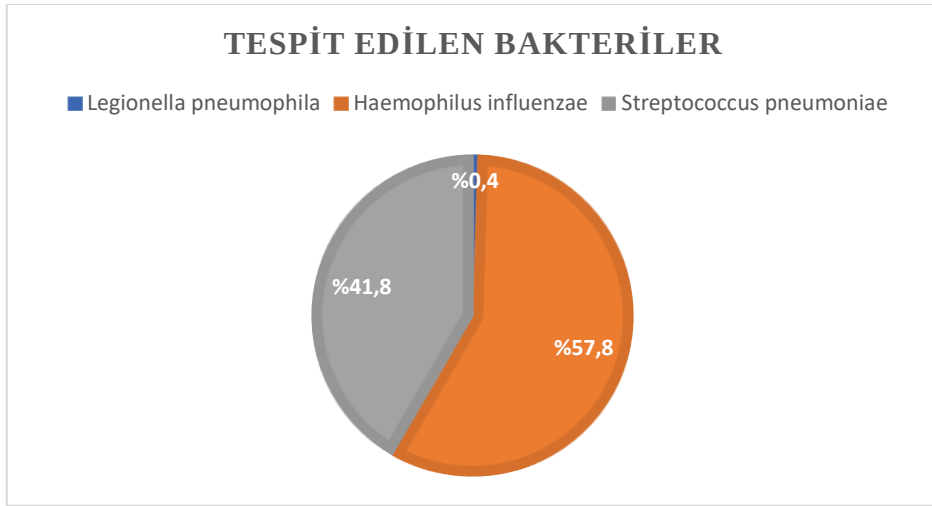
Viral Patojen Kombinasyonları	Sayı(%)
Adenovirus + RSV	3(27,2)
Enterovirus/Rhinovirus + RSV	1(9,1)
Koronavirus + İnfluenza A	2(18,3)
Koronavirus + RSV	3(27,2)
İnfluenza A + RSV	1(9,1)
İnfluenza B + RSV	1(9,1)
Toplam	11(100)

Bu çalışmada viral ko-enfeksiyon olan ve olmayan hastaların hastane yatışı, cinsiyet, komorbidite ve başvuru aylarına göre karşılaştırılmasında hastane yatışı, komorbidite ve başvuru aylarının Ocak ve Mart ayı olması ile viral koenfeksiyon arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,002$, $p<0,001$, $p=0,017$) (Tablo 14).

Tablo 14. Viral koenfeksiyon olan ve olmayan hastaların hastane yatışı, cinsiyet, komorbidite ve başvuru aylarına göre karşılaştırılması

Özellik		Viral Koenfeksiyon		Toplam n(%)	P değeri
		Yok n(%)	Var n(%)		
Hastane yatışı	Yok	148(75,9)	47(24,1)	195(100)	<0,001
	Var	64(47,4)	71(52,6)	135(100)	
Cinsiyet	Kadın	80(63,5)	46(36,5)	126(100)	0,823
	Erkek	132(64,7)	72(35,3)	204 (100)	
Komorbidite	Yok	116(30,9)	77(69,1)	193(100)	0,002
	Var	96(70,1)	41(29,9)	137(100)	
Ekim	Yok	6(100)	0(0)	6(100)	0,065
	Var	206(63,6)	118(36,4)	324(100)	
Kasım	Yok	3(75)	1(25)	4(100)	0,652
	Var	209(64,1)	117(35,9)	326(100)	
Aralık	Yok	40(66,7)	20(33,3)	60(100)	0,665
	Var	172(63,7)	98(36,3)	270(100)	
Ocak	Yok	86(54,4)	72(45,6)	158(100)	<0,001
	Var	126(73,3)	46(26,7)	172(100)	
Şubat	Yok	14(77,8)	4(22,2)	18(100)	0,218
	Var	198(63,5)	114(36,5)	2(100)	
Mart	Yok	63(75)	21(25)	84(100)	0,017
	Var	149(60,6)	97(39,4)	246(100)	

Bu çalışmada Rt-PCR testi ile 1 (%0,4) hastada Legionella pneumophila, 118 (%57,8) hastada Haemophilus influenzae ve 85(%41,8) hastada Streptococcus pneumoniae bakteriyel etken olarak tespit edildi (Şekil 2). Bakteriyel süperenfeksiyon etkenleri içerisinde istatistiksel anlamlı olarak en fazla H. İnfluenza idi. Ek olarak H. İnfluenza süperenfeksiyonu olan hastalarda hastaneye yatış oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 15).



Şekil 2. Rt-PCR test sonucuna göre bakteriyel etkenlerin dağılımı

Bu çalışmada bakteriyel süperenfeksiyon etkenlerin hastane yatışı olup olmamasına göre karşılaştırılmasında Haemophilus influenzae ile hastane yatışı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,017$)(Tablo 15).

Tablo 15. Bakteriyel süperenfeksiyon etkenlerin hastane yatışı olup olmamasına göre karşılaştırılması

Özellik		Hastane Yatışı		Toplam n(%)	P değeri
		Yok n(%)	Var n(%)		
Streptococcus pneumoniae	Yok	79(54,5)	66(45,5)	145(100)	0,152
	Var	38(44,7)	47(55,3)	85(100)	
Haemophilus influenzae	Yok	66(58,9)	46(41,1)	112(100)	0,017
	Var	51(43,2)	57(56,8)	118(100)	
Legionella pneumophila	Yok	116(50,7)	113(49,3)	229(100)	0,325
	Var	1(100)	0(0)	1(100)	

5.TARTIŞMA

Solunum yolu viral enfeksiyonları dünya çapında en önemli ölüm sebeplerinden biridir (87). Etken patojenlere spesifik belirtiler çok az olduğu için bu enfeksiyonlara tanı laboratuvar sonuçları ile konabilmektedir. Bu sebeple etken patojen virüslerin erken ve doğru şekilde saptanması çok önemlidir (88). Solunum yolu viral enfeksiyonlarının bölgesel dağılımı ile ilgili bilgi, solunum yolu enfeksiyonlarını bölgesel olarak önlemek ve kontrol etmekle beraber küresel sağlık politikalarının belirlenmek için de gerekmektedir (89).

Tespit edilen etken patojenlere göre tedaviyi planlamak ve etkenlere özel koruma metodlarını uygulayabilmek için, rutin olarak kullanılan ama zaman alıcı ve uygulaması zor olan klasik virolojik tanı testleri yerini, geçerliliği gösteren gerçek zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu [real-time polymerase chain reaction (Rt-PCR)] testlerine bırakmıştır. Rt-PCR ile solunum yolu viral etkenlerini yüksek sensitivite ve spesifite ile tespit edilmesi, viral etkenler sebebiyle oluşan enfeksiyonlara erken ve doğru tanı konulmasını sağlamakla birlikte aynı zamanda tedavide gereksiz antibiyotik kullanımına da engel olmaktadır. Ayrıca bazı seçilmiş hastalarda antiviral tedavinin ve aşılamanın yapılabilmesini de sağlamaktadır (90).

Tüm dünyayı etkilemiş ve etkileri hala devam etmekte olan COVID-19 hastalığının etkeni olan SARS-CoV-2, uygun şekilde alınan örneklerden RT-PCR yöntemi ile tespit edilmesi amacıyla çok sık bir şekilde kullanılarak salgını kontrol altına almak için ihtiyaç duyulan önlemlerin hızla alınmasını sağlamıştır (91).

Bu çalışmada, Ekim 2022 ve Mayıs 2023 tarihleri arasında Covid 19 pandemisi sonrası Dicle Üniversitesi Çocuk Hastanesi'ne başvuran ve etkeni saptamak amacıyla "Solunum Yolu RT-qPCR MX-24S Paneli" çalışılan hastalarda patojenlerin tanımlanması ve hastaya bağlı değişkenlerle olan ilişkisinin retrospektif olarak incelenmesi ile pandemi süreci sonrası döneme ilişkin risk faktörleri, mevsimsel farklılıkları ve etiyolojik viral patojenleri belirlemek amaçlanmıştır.

Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda takip edilen hastalar cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde, erkek hastaların daha fazla sayıda olduğu ve Rt-PCR pozitifliğinin erkek ve kız hastalar arasında farklılık göstermediği bildirilmiştir (92,93). Çalışmamızda

da literatürle uyumlu olarak hastaların çoğunluğu kız olup viral etken saptanması ile cinsiyet arasında ilişki yoktu ($p=0,65$).

Ülkemizde yapılmış bazı çalışmalarda viral etkenli solunum yolu enfeksiyonlarının en sık gözlendiği yaş grubunu 60 ay altı çocuklar olarak bildirilmiştir (13,94). Yapılan bir çalışmada yaş ortalaması yaşı 34,6 ay olarak bulunmuştur (95). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer biçimde hastaların yaş ortalaması ve yaş dağılımına bakıldığında etken pozitif olan grupta yaş ortalaması 46,9 ay ve hastaların %74,2'sinin 6 yaşın altında olduğu görülmüştür. Çocukluk yaş grubunda solunum yolu viral etkenlerine bağlı enfeksiyonların yüksek oranda olmasının sebebi çocukların bağışıklık sisteminin daha zayıf olması ve okul/kreş gibi kalabalık ortamlarda çocukların yakın temas halinde olmalarından kaynaklanan hızlı bulaşa bağlı olduğu düşünülmektedir.

Hindistan, Solapur ve Gujarat, Etiyopya ve diğer gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda malnütrisyonlu çocuklarda viral enfeksiyon prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (96,97,98,99,100,101). Çalışmamızda da literatürle uyumlu viral etken pozitif olan grupta vücut ağırlığı, diğer gruba kıyasla istatistiksel anlamlı ölçüde daha düşüktü. Bu durum yetersiz beslenen çocukların bağışıklığının düşük olduğunu ve viral enfeksiyon dahil birçok enfeksiyona karşı savunmasız olduklarını da ortaya koymaktadır. Malnütrisyonun önlenmesi ve dengeli beslenme aslında tedavinin de ilk basamağı olarak kabul edilebilir.

Solunum yolu enfeksiyonları ile ilgili yapılan bir çalışmada viral etken saptanan hastaların %65,7'si ÜSVE ve %34,2'si ASYE tanısının konulduğu bildirilmiştir (102). Yapılmış birkaç çalışmada da viral etken pozitifliği, ÜSVE olan hastalarda yaklaşık %30 iken ASYE olan hastalarda ise %30 - %70 arasında olduğu bildirilmiştir (93,103). Bizim çalışmamızda hastaların çoğu ASYE tanısı aldı. Hastaların tanıları ile Rt-PCR arasındaki ilişki incelendiğinde ASYE tanılı hastaların Rt-PCR pozitifliğinin daha yüksek olduğu tespit edildi. ASYE tanılı hastaların %71,5'inde ve ÜSVE tanılı hastaların ise %61,7'sinde viral etken pozitif olarak tespit edildi. Ancak hastaların ÜSVE veya ASYE tanılı olması ile Rt-PCR pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p= 0,13$). Viral etken pozitifliği ve tanı arasındaki ilişkinin aydınlatılabilmesi için çok daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Solunum yolu viral enfeksiyonları ile ilgili yapılmış bazı çalışmalarda başta hastada bağışıklık sistemini inhibe edebilen hastalıklar olmak üzere altta yatan bir

hastalık olması solunum yolu viral enfeksiyonları için kolaylaştırıcı faktörler olduklarını bildirilmiştir (104,105). Çalışmamızda eşlik eden ek hastalıklar sırasıyla astım, konjenital kalp hastalığı ve immun supresyon idi ve literatür ile uyumlu olarak ek hastalık bulunan hastalarda Rt-PCR pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek orandaydı.

Yapılan çalışmalarda viral solunum yolu enfeksiyonlarının tanısının sadece başvuru semptomlarına ve klinik bulgulara göre konulamadığı bildirilmiştir (103,106). En sık görülen belirtilerden biri olan ateş tek başına viral etkenin saptanabilmesi için yeterli bir bulgu olmadığı ve diğer bulgularla beraber değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca yüksek ateş olması viral solunum yolu enfeksiyonları için istatistiksel olarak anlamlı olduğu da bildirilmiştir (103,106). Araştırmamızda literatürle uyumlu olarak gruplar arasında ateş varlığı kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,035).

Solunum sıkıntısı, viral veya bakteriyel solunum yolu enfeksiyonların tümünde olabilir. Bu nedenle solunum sıkıntısı olması tek başına ayırt edici bir özellik olmayıp diğer bulgularla desteklenmesi gerektiği ile birlikte viral nedenli solunum yolu enfeksiyonlarında solunum sıkıntılı hasta sayısının anlamlı ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir (94,107). Çalışmamızda da Grup 1’de solunum sıkıntılı hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı..

Alt solunum yolu enfeksiyonlarında öksürük önemli bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle İnfluenza ve RSV etkenli ASYE’de öksürük temel bulgulardan biridir (108,109). Bizim çalışmamızda da öksürük varlığı, viral etken saptanan grupta istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti. Bu durumun çalışmamızdaki hastaların büyük kısmının ASYE tanılı olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda göğüs ağrısı, bulantı-kusma, döküntü ve el ayaklarda soyulma belirtileri de etken saptanan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. Eşlik eden diğer belirtilerin bu denli anlamlı yüksek olması, etkenin gösterilebildiği olgularda olgularda viral yükün daha fazla olması ve /veya sistemik tutulumun daha yaygın olmasıyla ilişkilendirilebilir. Verilerimizin çok merkezli ve hasta sayısı daha çok olan çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Ülkemizde yapılan birkaç çalışmada viral etkenlerin en sık saptandığı dönem Aralık, Ocak ve Şubat ayları olarak bildirilmiştir. Hasta sayılarında Kasım-Nisan ayları arasındaki dönemde yığılma ve Nisan-Mayıs aylarına doğru ise azalma eğilimi gösterdiği

tespit edilmiştir (110,111). Yapılmış bir diğer çalışmada ise viral etkenlerin en fazla Şubat-Mayıs ayları arasında tespit edildiği bildirilmiştir (112). Literatür verileri incelendiğinde, viral etkenlerin en fazla kış mevsiminde saptandığı görülmektedir. Çalışmamızda da hastane başvuru dönemlerine göre inceleme yapıldığında hem en fazla başvurunun hem de etken saptanan hasta sayısının literatüre benzer biçimde 158 hasta ile Ocak ayında olduğu görüldü. Kış aylarında havanın soğuması, hava kirliliğinin artması, toplu ve sıkışık ortamlarda yaşanılması, özellikle okullarda el yıkama ve hijyen kurallarına dikkat edilememesi gibi nedenler ile bulaşın artması iklimsel farklılığın nedeni olarak bilinmektedir. Epidemiyolojik veriler ve akut solunum yolu viral enfeksiyonlarının etkenleri ülkelere göre mevsimsel değişiklikler gösterir. Bizim ülkemizde de coğrafi olarak farklı iklim bölgeleri olduğundan, farklı şehirlerde yapılmış çalışmalar arasındaki dönemsel farklılıklar olmasının beklenen bir durum olduğunu düşünmekteyiz.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastalarda viral etken pozitiflik oranı ise %58 olarak tespit edilmiştir. Tespit edilen viral etkenler ve olgular arasındaki oranları HRV (%32), RSV A (%30), Adenovirus (%7) ve İnfluenza A (%12) olarak bildirilmiştir (107). Bu konu ile ilgili başka bir çalışmada ise tespit edilen viral etkenler arasında en sık Rinovirus / Enterovirus (% 34), Adenovirus(% 17), İnfluenza A (% 12), RSV (% 12) ve İnfluenza B (% 10) olarak tespit edilmiştir (113). Covid-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemdeki solunum yolu viral etkenlerinin değerlendirildiği bir çalışmada pandemi öncesi dönemde Rhinovirusu (%23), İnfluenza A (% 11,6), İnfluenza B (% 7), RSV-A (% 6,4) ve RSV-B (%6,4) olarak, pandemi döneminde Rhinovirusu(%8,1), Bocavirüs (% 1,3), Adenovirus (%1), RSV-A (% 0,7) ve İnfluenza B (% 0,5) olarak, pandemi sonrası ise Rhinovirusu (%21,5), İnfluenza A (% 11), Bocavirüs (% 7), RSV-B (%2,6) ve HCoV OC43 (%2,6) olarak tespit edildiği bildirilmiştir (7). Çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde en sık tespit edilen viral etkenlerin Adenovirüs (%4,5), enterovirüs/ rhinovirusu (%3), HCoV (%2,7), RSV-A/B (% 1,8), influenza A (% 0,6),influenza B (%0,6) ve çoklu etken (%35,7) olduğu görüldü. Pandemi dönemindeki uygulanan karantinalar, maske kullanımı, el hijyeni ve sosyal mesafeye dikkat gibi önlemler ile daha önce sık görülen solunum yolu viral etkenlerinin bulaşının azaldığını ve diğer solunum viral etkenlerinin görülme sıklığının arttığını düşünmekteyiz. Yani pandemi döneminde kazanmış olduğumuz maske, mesafe ve temizlik alışkanlıklarının pandemi öncesi ve sonrası izole edilen viral patojenleri etkilediğini düşünüyoruz.

Viral etkenli solunum yolu enfeksiyonları genellikle mevsimsel dağılım özelliği gösterir ve ılıman iklim şartlarında her yıl farklılık gösterebilen epidemilere sebep olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya genelinde İnfluenza sıklığının artış gösterdiği dönem Aralık-Nisan ayları arası iken Türkiye’de bu dönem Aralık-Mart aylarını içermektedir (6,114). Ülkemizde yapılan bir çalışmada İnfluenza A(%8,2) ve İnfluenza B(%4,3) pozitifliğinin en fazla Aralık-Ocak aylarında olduğu ve mevsimsel dağılım gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada Haziran ayı dışında tüm İnfluenza A pozitiflerin Aralık ve Ocak ayında toplandığı ve İnfluenza B’nin ise Ocak-Nisan ayları arasında olduğu saptanmıştır. Ülkemizde yapılmış bir diğer çalışmada 2002-2009 yıllarını ve 2010-2012 yıllarını iki dönem halinde inceleyerek İnfluenza virüs sıklığını A alt tipinde %36/%20 ve B alt tipinde ise %1/%4 (bu veriler birinci dönem/ikinci dönem) olarak tespit etmişlerdir (110). Bizim çalışmada da literatür ile uyumlu olarak viral etken tespit edilen grupta İnfluenza A ve İnfluenza B virüsleri kış aylarında daha yoğun bir şekilde tespit edildi. Ülkemizde yürütülen bağışıklama programının İnfluenza virüs enfeksiyon sıklığının azalmasına katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

Adenovirüs gibi viral etkenlerin sebep olduğu solunum yolu enfeksiyon salgınlarnının büyük kısmı kış veya ilkbahar başlarında görölmesine rağmen tüm yıl boyunca da ortaya çıkabilmektedir (115). Adenovirüse bağı enfeksiyonlar çoğunlukla erken çocukluk döneminde görölven ve genellikle kendini sınırlayan, ateş ile seyreden ÜSYE ile ilişkili olmasına karşın immun cevabı zayıf kişilerde, yeni doğanlarda ve nadir olarak sağılıklı çocuklar ve yetişkinlerde ağır ve hatta öölmcöl olabilen enfeksiyonlar da izlenebilmektedir (116). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kış ve ilkbahar aylarını içeren bir dağılım izlendi.

Çocuklarda pnömoni ve bronşiyolit gibi solunum yolu viral etkenli enfeksiyonlarının en sık görölven sebebi RSV olarak gösterilmektedir. Toplumdaki RSV aktivitesi, mevsim koşullarına bağı olarak farklılık göstermektedir (117). DSÖ, çocuklarda görölven solunum yolu enfeksiyonlarında sorumlu etkenin %60’ından fazlasının RSV olduğunu bildirmiştir (118). Ülkemizde 2014, 2015 ve 2019 yıllarında yapılan çalışmalarda RSV oranı sırasıyla %32, %8,7 ve %23 olarak tespit edilmiştir (110,111,94). Bizim çalışmamızda ise RSV oranı %13 İDİ. Çalışmamızın tüm yılı kapsamaması ve sezonsal yürütölmesi kısmen düşük yüzdenin sebebi olabilir.

Solunum yolu viral etkenleri ile ilgili yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda, 1 yaş altı bebeklerin yaklaşık %70’i ve 2 yaş altında ise neredeyse %100’ü bir HRV

enfeksiyonunu geçirmiş olduğu gösterilmektedir (117). Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda HRV oranı %18,5, %13 ve %3 (5) olarak bildirilmiştir (110,111,112). Tüm dünyada yıl boyu enfeksiyonlara sebep olabilen HRV insidansı erken sonbaharda bir pik yaparken ilkbaharda ise daha küçük bir pik yaptığı bildirilmiştir. Diğer yandan kış aylarında görülen Rhinovirus enfeksiyonlarının daha ağır hastalık tablosuna sebep olduğu bildirilmektedir (119). Biz çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak HRV dağılımına bakıldığında Aralık-Ocak aylarında yüksek Şubat ayında düşük daha sonra Mart ayında tekrar arttığını görüyoruz.

İnsan Koronavirüsleri ile ilgili epidemiyolojik bilgiler bağışıklık sistemi yeterli kişilerde asemptomatik ya da hafif belirtiler görülmesi sebebiyle sınırlı iken, rutin mültipleks PCR tanı yöntemleri verilerin artmasını sağlamaktadır. En sık görülen HCoV tipleri HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-229E dir. İnsanlar için en önemli HCoV'leri arasında ise SARS-CoV, MERS –CoV ve SARS-CoV-2 yer alır (120). Saptanan tiplendirmelerin sıklık sırası coğrafi özellikler, mevsimsel farklılıklar ve pandemi dönemlerine göre değişir. Genellikle HCoV-299E, OC43 ve NL63 tipleri ılıman ülkelerde sıklıkla kış aylarında görülmesine karşın, Hong-kong'da yapılmış bir çalışmada HCoVNL63 tipinin ilkbahar ve yaz mevsiminde artış yaptığı izlenmiştir (66).

İngiltere'de 74.519 hasta ile yapılan bir çalışmada HCoV kış mevsiminde pik yaptığı prevalansı %4 ve PCR testi pozitif olanlarda ise %10,7' sinden sorumlu etken olduğu bildirilmiştir (121).

2012 yılında Arap Yarımadası ve çevresinde endemik görülen ve mevsimsel farklılık gösteren iki modu olan MERS-CoV tipi keşfedilmiştir. İnsandan insana bulaşma modu daha çok Nisan-Haziran ayları arasında görülürken, hayvandan insana bulaşma modu Ocak ve Mart aylarında daha çok görülmektedir.

SARS-CoV2, DSÖ tarafından Mart 2020'de pandemi etkeni olarak ilan edilmiştir. Yaklaşık 600 milyon kişide saptanmış ve 6,5 milyon kişinin ölümüne sebep olmuştur. Ülkemizde ise yaklaşık 16 milyon 300 bin pozitif vaka ve 100 bin ölüme neden olduğu bildirilmiştir (122). Türkiye'de 2014, 2019 ve 2022 yıllarında yapılan çalışmalarda HCoV oranı sırasıyla %5, %10 ve %12,5 olarak bildirilmiştir (110,94,107). Çalışmamızda ise literatür ile uyumlu olarak HCoV daha çok Aralık ve Ocak ayında olmak üzere viral etken saptanan hastalar içerisinde % 9,5 oranında tespit edilmiştir. SARS-CoV-2 pandemisi nedeniyle alınan tedbirler sonucu diğer viral etkenlerinin azalmasına bağlı pandemi etkeni

olan Koronavirüs tiplerinin daha fazla tespitine sebep olduğunu düşünmekteyiz. Viral etkenlerin tanısı için kullanılabilecek daha hızlı, duyarlı, daha az maliyetli ve aynı anda birçok etkeni tespit edebilecek yöntemlerin geliştirilmesinin önemini birkez daha vurguluyoruz.

İnsan Bocavirus (HBoV) enfeksiyonları daha çok kış aylarında görülmektedir. Ancak bazı ülkelerde HBoV enfeksiyonlarının ise ilkbahar ve sonbahar aylarında daha yoğun bir şekilde görüldüğü bildirilmiştir. Bocavirüs'ün solunum yolu enfeksiyonlarındaki prevalansı %6,3 ve gastrointestinal enfeksiyonlarda ise %5,9' olarak tespit edilmiştir (123). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak daha çok kış mevsiminde görülmüş ve viral etken saptanan hastalar içerisinde % 1,8 oranında tespit edilmiştir. Mevsimsel dağılımı ile ilgili farklı sonuçlar büyük ihtimalle çalışma yapılan farklı popülasyonlar ve coğrafi bölgeler ile ilişkili olabilir.

Parainfluenza (PIV) enfeksiyonları tüm yıl boyunca görülebilir. Yaz aylarında görülen krup vakaları çoğunlukla PIV'lerden kaynaklanmaktadır (43). Ülkemizde PIV sıklığının tespit edildiği bazı çalışmalarda PIV sıklığı %8,6 ve %7,1 olarak bildirilmiştir (94,107). Çalışmamızda 1'i Ocak ayında ve 1'i Ekim ayında olmak üzere sadece iki hastada PIV tespit edildi, çalışma süresi tüm yılı kapsamadığı için literatürle karşılaştırma yapılamadı.

Solunum yolu viral enfeksiyonları ile ilgili Singapur'da yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2 ve diğer solunum yolu virüsleri ile ko-enfeksiyonu %1,4 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada SARS-CoV-2 ile en sık tespit edilen virüsler Rhinovirus, Parainfluenza ve diğer Koronavirüsler olarak bulunmuştur (124). Diğer bir çalışmada ise SARS-CoV-2 ve diğer virüsler ile koenfeksiyon oranı %20,7 olarak bildirilmiştir. SARS-CoV-2 ile en sık birlikte tespit edilen virüsler ise Rhinovirus/Enterovirus, RSV ve SARS-CoV-2 dışı koronavirüsler olarak bildirilmiştir (125). Ülkemizde yapılan bir çalışmada SARS-CoV 2 tespit edilen hastaların %3,8'inde SARS-CoV-2 ve RSV-A birlikteliği olduğu bildirilmiştir (107). Bizim çalışmamızda SARS-CoV-2 ve diğer virüsler ile koenfeksiyon oranı %2,2 olarak ve en sık birlikte tespit edilen virüsler ise RSV ve İnfluenza A olarak bulundu. Literatürdeki koenfeksiyon oranlarının farklı olması SARS-CoV-2'nin epidemiyolojik varyasyonlarına bağlı olabilir. Ayrıca çalışmamızda viral etken tespit edilen 230 hastadan 1(%0,4) hastada Legionella pneumophila, 118(%51,3) hastada Haemophilus influenzae ve 85(%48,3) hastada Streptococcus pneumoniae bakteriyel süperenfeksiyon etkeni olarak tespit edildi. Tespit edilen bakteriyel

süperenfeksiyon etkenlerinden sadece Haemophilus influenzae ile hastane yatışı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,017$). Haemophilus İnfluenzae, ülkemizde rutin bağışıklama programında olmasına rağmen artmış sıklığının nedeni pandemi döneminde aşılama ların yeterli düzeyde yapılamamasına bağlı olabilir.

Viral ko-enfeksiyonlar ile ilgili 17 000'den fazla çocuk hastanın incelenerek hazırlanan bir çalışmada hastanede ortalama kalış süresi, oksijen desteğinin süresi, hastane yatış ihtiyacı, yoğun bakım ihtiyacı, mekanik ventilasyon veya ölüm ile viral koenfeksiyon arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (126). Çalışmamızda ise hastane yatışı, komorbidite ve başvuru aylarının Ocak ve Mart ayı olması ile viral koenfeksiyon arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı . Viral ko-enfeksiyonlar hastaların klinik durumlarının daha ağır seyretmesine ve hastanede kalış sürelerinin uzamasına sebep olabileceğinden erken dönemde tespit edilmeli ve etkenlere uygun tedavi protokollerinin vakit kaybedilmeden başlanması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Solunum yolu enfeksiyonlarının viral etkenlerinin hızlı, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir yöntem olan PCR ile tespit edilmesi; yalnızca epidemiyolojik veriler elde etmek için olmayıp, gerekli endikasyonlarda uygun antiviral tedavilerin başlanması, ampirik olarak başlanan antibiyotik tedavilerinin sonlandırılması ve viral etkenlerin mevsimsel dağılımlarının ve hedef yaş gruplarının belirlenmesi ile halk sağlığı için gerekli önlemlerin(temas izolasyonu, maske, mesafe, temizlik ve aşılama) vakit kaybetmeksizin alınması ile Covid-19 gibi enfeksiyonların yayılımının önlenmesi için de çok önemli katkı sağlamaktadır. Ayrıca çalışmamızda İnfluenza virüsünün yüksek oranda tespit edilmesi ve aşı ile büyük ölçüde önlenabilen bir enfeksiyon olması nedeniyle İnfluenza aşısının yalnızca riskli çocuk hasta grubuna değil mümkünse tüm çocuklara uygulanması da çok önemlidir. Bununla birlikte solunum yolu viral enfeksiyonları sebep oldukları sağlık harcamaları, iş günü kaybı ve okul devamsızlıkları ile büyük bir ekonomik yüke de neden olmaktadır. Bu sebeple etken virüslerin tanısı için kullanılabilecek yöntemin hızlı, duyarlı, maliyet-etkin ve aynı anda birçok etkeni tespit edebilecek özelliklerde olması gerekmektedir. Mevcut PCR yöntemlerinin cost-effective olmaması nedeniyle solunum yolu patojenlerini tanımlamak amacıyla çok daha uygun maliyetli tetkiklerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın geriye dönük, tek merkezli olması ve kısa bir zaman dilimini içermesi gibi nedenlerden kaynaklanan bilgi eksikliklerini en aza indirilebilmek amacıyla bu konu ile ilgili çok merkezli, ileriye yönelik ve daha uzun süreli yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. WHO 2020 Jan 30. <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid-19> (27.04.2020).
3. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *The Lancet Infectious diseases*. 2002;2(1):25-32.
4. Fan J, Henrickson KJ, Savatski LL. Rapid simultaneous diagnosis of infections with respiratory syncytial viruses A and B, influenza viruses A and B, and human parainfluenza virus types 1, 2, and 3 by multiplex quantitative reverse transcription-polymerase.
5. Bellau-Pujol S, Vabret A, Legrand L, Dina J, Gouarin S, Petitjean-Lecherbonnier J, et al. Development of three multiplex RT-PCR assays for the detection of 12 respiratory RNA viruses. *Journal of virological methods*. 2005;126(1-2):53-63.
6. Kesson AM. Respiratory virus infections. *Paediatr Respir Rev*. Eylül 2007;8(3):240-8.
7. Alp A, Taşçı O, Ergin A, Köseoğlu Eser Ö. COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrasında solunum yolu virüs paneli PCR test sonuçlarının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2022;56(4):667-681.
8. Talbot HK, Falsey AR. The Diagnosis of Viral Respiratory Disease in Older Adults. *Clin Infect Dis*. 2010;50(5):747-51.
9. Denny FW, Jr. The clinical impact of human respiratory virus infections. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152(4 Pt 2):S4-12.
10. Kamath KR, Feldman RA, Rao PS, Webb JK. Infection and disease in a group of South India families. II. General morbidity patterns in families and family members. *American journal of epidemiology*. 1969;89(4):375-83.
11. Berman S. Otitis media in children. *The New England journal of medicine*. 1995;332(23):1560-5.
12. Heikkinen T. Järvinen (2003). The common cold *The Lancet*. 361(9351):51-9.
13. Akşit S. Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları - 1. *Türk Tabipleri Birliği Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2002;11(4):134.

14. Pfoh E, Wessels MR, Goldmann D, Lee GM. Burden and economic cost of group A streptococcal pharyngitis. *Pediatrics*. 2008;121(2):229-34.
15. Selwyn BJ. The epidemiology of acute respiratory tract infection in young children: comparison of findings from several developing countries. Coordinated Data Group of BOSTID Researchers. 12, Aralık 1990, *Rev Infect Dis*, Cilt 12 Suppl 8, s. 870-888.
16. <http://pediatrics.aappublications.org/content/113/5/1451.long>, pubmed/15121972. Diagnosis and Management of Acute Otitis Media.
17. Wald ER. Microbiology of acute and chronic sinusitis in children and adults. *The American journal of the medical sciences*. 1998;316(1):13-20.
18. Walker CL, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013;381(9875):1405-16.
19. Waters D, Theodoratou E, Campbell H, Rudan I, Chopra M. Optimizing community case management strategies to achieve equitable reduction of childhood pneumonia mortality: An application of Equitable Impact Sensitive Tool (EQUIST) in five low- and middle-inc; ome countries. *Journal of global health*. 2012;2(2):020402.
20. Lukšid I, Kearns PK, Scott F, Rudan I, Campbell H, Nair H. Viral etiology of hospitalized acute lower respiratory infections in children under 5 years of age—a systematic review and meta-analysis. *Croatian medical journal*. 2013;54(2):122-34.
21. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2004;158(2):119-26.
22. File TM, Jr., Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgraduate medicine*. 2010;122(2):130-41.
23. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet*. 2003;361(9376):2226-34.
24. Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 4:S284-289.
25. Simoes EAF, Cherian T, Chow J, Shahid-Salles SA, Laxminarayan R, John TJ. Acute Respiratory Infections in Children. In: nd, Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, et al., editors. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. ; Washington (DC)2006.
26. Madhi SA, Petersen K, Madhi A, Khoosal M, Klugman KP. Increased disease burden and antibiotic resistance of bacteria causing severe community-acquired lower respiratory tract infections in human immunodeficiency virus

type 1-infected children. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2000;31(1):170-6.

27. Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EA. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. The Pediatric infectious disease journal. 2003;22(2 Suppl):S21-32.
28. Kocabaş E, Ersöz DD, Karakoç F, Tanır G, Cengiz AB, D. G, et al. Çocuklarda Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu Cep Kitabı 2010.
29. Schroeder AR, Mansbach JM. Recent evidence on the management of bronchiolitis. Current opinion in pediatrics. 2014;26(3):328-33.
30. 42. Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics. 2006;118(4):1774-93.
31. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2012;166(8):700-6.
32. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. Pediatrics in review. 2014;35(12):519-30.
33. Villenave R, Shields MD, Power UF. Respiratory syncytial virus interaction with human airway epithelium. Trends in microbiology. 2013;21(5):238-44.
34. Chu HY, Kuypers J, Renaud C, Wald A, Martin E, Fairchok M, et al. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus transmission in childcare. Journal of clinical virology: 2013;57(4):343-50.
35. Kim TH, Lee HK. Innate immune recognition of respiratory syncytial virus infection. BMB reports. 2014;47(4):184-91.
36. Melero JA, Moore ML. Influence of respiratory syncytial virus strain differences on pathogenesis and immunity. Current topics in microbiology and immunology. 2013;372:59-82.
37. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus--a comprehensive review. Clinical reviews in allergy & immunology. 2013;45(3):331-79.
38. Ralston S, et al. Klinik Uygulama Kılavuzu: Bronşiolitin Teşhisi, Yönetimi ve Önlenmesi. Pediatri. 2014; 134 (5): e1474-e1502.
39. Salomon R, Webster RG. The influenza virus enigma. Cell. 06 Şubat 2009;136(3):402-10.

40. Morens DM, Taubenberger JK. Understanding Influenza Backward. JAMA. 12 Ağustos 2009;302(6):679-80.
41. Influenza (Seasonal) *İnternet+. *a.yer 22 Aralık 2020+. Erişim adresi: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
42. Labella AM, Merel SE. Influenza. Med Clin North Am. Temmuz 2013;97(4):621-45, x.
43. Fox TG, Christenson JC. Influenza and parainfluenza viral infections in children. Pediatr Rev. 2014;35(6):217-27.
44. Ulbrandt ND, Ji H, Patel NK, Riggs JM, Brewah YA, Ready S, vd. Isolation and characterization of monoclonal antibodies which neutralize human metapneumovirus in vitro and in vivo. Journal of virology. 2006;80(16):7799-806.
45. Pilger DA, Cantarelli VV, Amantea SL, Leistner-Segal S. Detection of human bocavirus and human metapneumovirus by real-time PCR from patients with respiratory symptoms in Southern Brazil. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. 2011;106(1):56-60.
46. Chan PC, Wang CY, Wu PS, Chang PY, Yang TT, Chiang YP, et al. Detection of human metapneumovirus in hospitalized children with acute respiratory tract infection using real-time RT-PCR in a hospital in northern Taiwan. Journal of the Formosan.
47. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. Nature medicine. 2001;7(6):719-24.
48. Schuster JE, Williams JV. Human metapneumovirus. Pediatrics in review. 2013; 34(12):558-65.
49. Panda S, Mohakud NK, Pena L, Kumar S. Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2014;25:45-52.
50. Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, Weinberg GA, Hall CB, Szilagyi PG, vd. Burden of human metapneumovirus infection in young children. N Engl J Med. 2013;368(7):633-43.
51. Hamelin ME, Couture C, Sackett MK, Boivin G. Enhanced lung disease and Th2 response following human metapneumovirus infection in mice immunized with the inactivated virus. The Journal of general virology. 2007;88(Pt 12):3391-400.

52. Nichol KL, D'Heilly S, Ehlinger E. Colds and influenza-like illnesses in university students: impact on health, academic and work performance, and health care use. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society ; of America*. 2005;40(9):1263-70.
53. Palmenberg AC, Rathe JA, Liggett SB. Analysis of the complete genome sequences of human rhinovirus. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(6):1190-9; quiz 200-1.
54. Gwaltney JM, Jr., Hendley JO, Simon G, Jordan WS, Jr. Rhinovirus infections in an industrial population. I. The occurrence of illness. *The New England journal of medicine*. 1966;275(23):1261-8.
55. Jacobs SE, Lamson DM, George KS, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *Clinical microbiology reviews*. 2013;26(1):135-62.
56. Briese T, Renwick N, Venter M, Jarman RG, Ghosh D, Kondgen S, et al. Global distribution of novel rhinovirus genotype. *Emerging infectious diseases*. 2008;14(6):944-7.
57. Pappas DE, Hendley JO, Hayden FG, Winther B. Symptom profile of common colds in school-aged children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2008;27(1):8-11.
58. Schildgen O. Human bocavirus: lessons learned to date. *Pathogens*. 2013;2(1):1-12.
59. Schildgen O, Qiu J, Soderlund-Venermo M. Genomic features of the human bocaviruses. *Future virology*. 2012;7(1):31-9.
60. Jartti T, Hedman K, Jartti L, Ruuskanen O, Allander T, Söderlund-Venermo M. Human bocavirus-the first 5 years. *Rev Med Virol*. 2012;22(1):46-64.
61. Peltola V, Söderlund-Venermo M, Jartti T. Human bocavirus infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(2):178-9.
62. Meriluoto M, Hedman L, Tanner L, Simell V, Mäkinen M, Simell S, vd. Association of Human Bocavirus 1 Infection with Respiratory Disease in Childhood Follow-up Study, Finland. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(2):264-71.
63. Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters HG, Lehtinen P, Osterback R, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(7):904-10.
64. Schildgen O, Muller A, Allander T, Mackay IM, Volz S, Kupfer B, et al. Human bocavirus: passenger or pathogen in acute respiratory tract infections? *Clinical microbiology reviews*. 2008;21(2):291-304.

65. Jartti T, Soderlund-Venermo M, Allander T, Vuorinen T, Hedman K, Ruuskanen O. No efficacy of prednisolone in acute wheezing associated with human bocavirus infection. *The Pediatric infectious disease journal*. 2011;30(6):521-3.
66. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, vd. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016;24(6):490-502.
67. Tang XC, Agnihothram SS, Jiao Y, Stanhope J, Graham RL, Peterson EC, et al. Identification of human neutralizing antibodies against MERS-CoV and their role in virus adaptive evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States ; of America*. 2014;111(19):E2018-26.
68. van den Brand JM, Smits SL, Haagmans BL. Pathogenesis of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *The Journal of pathology*. 2015;235(2):175-84.
69. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, vd. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The lancet*. 2020;395(10224):565-74.
70. Jean A, Quach C, Yung A, Semret M. Severity and outcome associated with human coronavirus OC43 infections among children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(4):325-9.
71. Cui X, Zhang T, Zheng J, Zhang J, Si P, Xu Y, Guo W, Liu Z, Li W, Ma J, Dong C, Shen Y, Cai C, He S. Children with coronavirus disease 2019: A review of demographic, clinical, laboratory, and imaging features in pediatric patients. *J Med Virol*. 2020; ;92(9):1501-1510.
72. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *Journal of clinical microbiology*; Aug;48(8):2940-7.
73. Dayan S. COVID-19 and Vaccine. *Dicle Med J*. 2021; 48 (Special Issue) : 98-113.
74. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron*. 2021 Jan 15;172:112752.
75. Roychoudhury S, Das A, Sengupta P, Dutta S, et al. Viral Pandemics of the Last Four Decades: Pathophysiology, Health Impacts and Perspectives. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 15;17(24):9411.
76. Nikolopoulou GB, Maltezou HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch Med Res*. 2022 Jan;53(1):1-8.

77. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Jun;145(6):e20200702.
78. Dudley JP, Lee NT. Disparities in Age-specific Morbidity and Mortality From SARS-CoV-2 in China and the Republic of Korea. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):863-865.
79. Demirbilek Y, Pehlivan Türk G, Özgüler ZÖ, Alp Meşe E. COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey. *Turk J Med Sci*. 2020 ;21;50(SI-1):489-494.
80. Barlas G, Öztürk H, Pehlivan Türk G, Aydın S. Turkey's response to COVID-19 pandemic: strategy and key actions. *Turk J Med Sci*. 2021 Dec 17;51(SI-1):3150-3156.
81. Mizrak Sahin B, Kabakci EN. The experiences of pregnant women during the COVID-19 pandemic in Turkey: A qualitative study. *Women Birth*. 2021 Mar;34(2):162-169.
82. Ozaras R, Leblebicioglu H. COVID-19 pandemic and international travel: Turkey's experience. *Travel Med Infect Dis*. 2021 Mar-Apr;40:101972.
83. İlhan MN, Tüzün H, Kiliç R, Yildirim N. Nonpharmaceutical interventions in Turkey and worldwide during COVID-19 pandemic. *Turk J Med Sci*. 2021 Dec 17;51(SI-1):3207-3214.
84. Matthey S, Nicholson D, Ruhs S, Alden B, Knock M, Schultz K, et al. Rapid detection of respiratory viruses by shell vial culture and direct staining by using.
85. Dominguez EA, Taber LH, Couch RB. Comparison of rapid diagnostic techniques for respiratory syncytial and influenza A virus respiratory infections in young children. *Journal of clinical microbiology*. 1993;31(9):2286-90.
86. Hui DS, Woo J, Hui E, Foo A, Ip M, To KW, et al. Influenza-like illness in residential care homes: a study of the incidence, aetiological agents, natural history and health resource utilisation. *Thorax*. 2008;63(8):690-7.
87. Lee SH, Ruan SY, Pan SC, Lee TF, Chien JY, Hsueh PR. Performance of a multiplex PCR pneumonia panel for the identification of respiratory pathogens and the main determinants of resistance from the lower respiratory tract specimens of adult patients in.
88. Jeon JH, Han M, Chang HE, Park SS, Lee JW, Ahn YJ, Hong DJ. Incidence and seasonality of respiratory viruses causing acute respiratory infections in the Northern United Arab Emirates. *J Med Virol* 2019; 91(8): 1378-4.

89. Zhang N, Wang L, Deng X, Liang R, Su M, He C, et al. Recent advances in the detection of respiratory virüs infection in humans. *J Med Virol* 2020; 92(4): 408-17.
90. Jang KM, Ahn JY, Choi HJ, Lee S, Kim D, Lee DW, et al. Pediatric emergency department utilization and Coronavirus disease in Daegu, Korea. *J Korean Med Sci* 2021; 36(1): e11.
91. Mathuria JP, Yadav R, Rajkumar. Laboratory diagnosis of SARS-CoV-2 - A review of current methods. *J Infect Public Health* 2020; 13(7): 901-5.
92. Arslan A, Çiçek C, Saz EU, Gülen F, Karakuş HS. Viral Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Tanısında Bir Multipleks PCR Yönteminin Performansın Değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2016;46(4):159-164.
93. Sancaklı Ö, Yenigün A, Kırdar S. Results of Polymerase Chain Reaction in Nasopharyngeal Swab Specimens of Patients with Lower Respiratory Tract Infection. *J Pediatr Inf.* 2012;6(3):84-9.
94. Karaarslan F. Üst Ve Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu İle Çocuk Acilde İzlenen Hastalarda Viral Solunum Paneli İle Etkenlerin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi(2019), Danışman: Doç. Dr. Metin UYSALOL.
95. Bicer S, Giray T, Col D, Erdag GC, Vitrinel A, Gurol Y, et al. Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. *Italian journal of pediatrics.* 2013;39:22.
96. Mirji G, Shashank KJ, Shrikant SW, Reddy D, Naik H. Socio-demographic profile of children under the age of five admitted for acute lower respiratory tract infections in a tertiary care hospital. *Int J Contemp Pediatr.* 2014;1:106–109.
97. Prajapati B, Talsania N, Sonaliya KN. A study on prevalence of acute respiratory tract infections (ARI) in under five children in urban and rural communities of Ahmedabad District, Gujarat. *National Journal of Community Medicine.* 2011;2:255–259.
98. Bipin P, Nitiben Talsania Sonaliya KN. A study on prevalence of acute respiratory tract infections (ARI) in under five children in urban and rural communities of Ahmedabad district, Gujarat. *Natl J Community Med.* 2011;2:255–259.
99. Stewart J, Kyle M, Harish N. Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children – a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J.* 2013;54:110–121.
100. Fekadu GA, Terefe MW, Alemie GA. Prevalence of pneumonia among under-five children in Este Town and the surrounding rural Kebeles, Northwest

Ethiopia:a community based cross sectional study. Science Journal of Public Health. 2014;2:150–155.

101. Prajapati B, Talsania NJ, Lala MK, Sonalia KN. Epidemiological profile of acute respiratory infections (ARI) in under five age group of children in urban and rural communities of Ahmedabad District, Gujarat. Int J Med Sci Public Health. 2012;1(2):52–58.
102. Akturk H, Sutcu M, Badur S, Hancerli Torun S, Citak A, Erol OB, vd. Evaluation of epidemiological and clinical features of influenza and other respiratory viruses. Turk Pediatri Ars. 2015;50(4):217-25.
103. Akçalı S, Yılmaz N, Güler Ö, Şanlıdağ T, Anıl M. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda solunum yolu viral etkenlerinin sıklığı. Türk Pediatri Arşivi. 2013;48(3):215-20.
104. Hayden FG. Rhinovirus and the lower respiratory tract. Red Med Virol.2004;14:17-31.
105. Şık G, DemirbuğaA, Annayev A, Cabiri1A, D Deliceo E, Çıtak A. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Tanısıyla Yatan Hastalarda Viral Patojen Sıklığı ve Hastaların Klinik Özellikleri. J Pediatr Inf 2020;14(1):27-32.
106. Krause JC, Panning M, Hengel H, Henneke P. The Role of Multiplex PCR in Respiratory Tract Infections in Children. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(38):639-45.
107. Ayyıldız B. Üst Ve Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Ön Tanısı İle Çeşitli Kliniklerden Gönderilen Hasta Numunelerinde Viral Patojenlerin Araştırılması. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi(2022), Danışman: Prof. Dr. M. Hamidullah UYANIK.
108. Dawson-Caswell M, Muncie HL, Jr. Respiratory syncytial virus infection in children. American family physician. 2011;83(2):141-6.
109. Temte JL, Prunuske JP. Seasonal influenza in primary care settings: review for primary care physicians. WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin. 2010;109(4):193-200.
110. Gülen F, Yildiz Atikan B, Çiçek C, Demir E, Tanaç R. Ten year retrospective evaluation of the seasonal distribution of agent viruses in childhood respiratory tract infections. Türk pediatri arşivi. 01 Mart 2014;49:42-6.
111. Çiçek C, Arslan A, Karakuş HS, Yalaz M, Saz EU, Pullukcu H, vd. Prevalence and seasonal distribution of respiratory viruses in patients with acute respiratory tract infections, 2002-2014. Mikrobiyoloji bulteni. 2015;49(2):188-200.

112. Bicer S, Giray T, Çöl D, Erdağ GÇ, Vitrinel A, Gürol Y, vd. Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. *Italian journal of pediatrics*. 2013;39(1):1-10.
113. Keske Ş, Ergönül Ö, Tutucu F, Karaaslan D, Palaoğlu E, Can F. The rapid diagnosis of viral respiratory tract infections and its impact on antimicrobial stewardship programs. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2018;37(4):779-8.
114. Panozzo CA, Fowlkes AL, Anderson LJ. Variation in timing of respiratory syncytial virus outbreaks: lessons from national surveillance. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 41-5.
115. Dominguez O, Rojo P, de Las Heras S, Folgueira D, Contreras JR. Clinical presentation and characteristics of pharyngeal adenovirus infections. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(8):733-4.
116. Mitchell LS, Taylor B, Reimels W, Barrett FF, Devincenzo JP. Adenovirus 7a: a community-acquired outbreak in a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J*. Ekim 2000;19(10):996-1000.
117. Tsukagoshi H, Ishioka T, Noda M, Kozawa K, Kimura H. Molecular epidemiology of respiratory viruses in virus-induced asthma. *Frontiers in microbiology*. 2013;4:278.
118. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/>. : World Health Organization. Factsheet: Pneumonia. Secondary Factsheet: Pneumonia. ; 2013. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/>.
119. Lee W-M, Lemanske RF, Evans MD, Vang F, Pappas T, Gangnon R, vd. Human Rhinovirus Species and Season of Infection Determine Illness Severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(9):886-91.
120. Tezer H, Demirdağ TB. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turkish journal of medical sciences*. 2020;50(SI-1):592-603.
121. Nickbakhsh S, Ho A, Marques DFP, McMenamin J, Gunson RN, Murcia PR. Epidemiology of Seasonal Coronaviruses: Establishing the Context for the Emergence of Coronavirus Disease 2019. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;222(1):17-25.
122. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [a.yer 14 Ağustos 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.who.int>.
123. Silva PE, Figueiredo CA, Luchs A, de Paiva TM, Pinho MAB, Paulino RS, vd. Human bocavirus in hospitalized children under 5 years with acute respiratory infection, São Paulo, Brazil, 2010. *Arch Virol*. 2018;163(5):1325-30.

124. Wee LE, Ko KKK, Ho WQ, Kwek GTC, Tan TT, Wijaya L. Communityacquired viral respiratory infections amongst hospitalized inpatients during a COVID-19 outbreak in Singapore: co-infection and clinical outcomes. *J Clin Virol.* 2020;128:104436.
125. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA.* 2020;323(20):2085-6.
126. Scotta MC, et al. Respiratory viral coinfection and disease severity in children: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2016;80:45–56.

