

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**VİRAL SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA
INFLUENZA VİRÜSLERİNİN SIKLIĞI VE DİĞER
SOLUNUM YOLU VİRÜSLERİ ARASINDAKİ YERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

KÜBRA İLİKÇİ

**DANIŞMAN
PROF.DR.ALİ AĞAÇFİDAN**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS
PRORAMI**

İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI

05.08.2019

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikrobiyoloji Programında Yüksek Lisans Öğrencisi Kübra İlikçi tarafından Prof Dr Ali Ağaçfıdan'ın danışmanlığında hazırlanan "Viral Solunum Yolu Enfeksiyonlarında İnfluenza Virüslerinin Sıklığı ve Diğer Solunum yolu Virüsleri Arasındaki Yerinin Araştırılması" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 05.08.2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Prof Dr Emel Bozkaya

Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mole.Biyo.ve Gen .Bölümü

Jüri -Danışman

Prof Dr Ali Ağaçfıdan

İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Jüri

Doç Dr Yaşar Nakipgözü

İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

KÜBRA İLİKÇİ

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında büyük emekleri olan İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve danışmanım Prof. Dr. Ali Ağaçfıdan başta olmak üzere, yüksek lisans eğitimim süresince yetişmemde emek harcayan Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri, Prof. Dr. Betigül ÖNGEN, Prof. Dr. Arif KAYGUSUZ, Prof. Dr. Meltem UZUN, Prof. Dr. Zayre ERTURAN, Prof. Dr. Özden BÜYÜKBABA BORAL, Prof. Dr. Zerrin AKTAŞ, Doç. Dr. Dilek ŞATANA, Doç. Dr. Yaşar NAKİPOĞLU, Doç. Dr. Gülseren AKTAŞ, Doç. Dr. Lutfiye ÖKSÜZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin hazırlanmasında her aşamada bilgisini, tecrübesini ve değerli zamanını esirgemeyerek her fırsatta yardımcı olan Doç. Dr. Sevim Meşe'ye, bana her zaman yardımcı olan çok kıymetli çalışma arkadaşlarım Merve Tulunoğlu, Serkan Asar, Gülcan Assaf, Aysun Uyanık ve Canan Alatalı'ya ve son olarak beni bu günlere sevgi ve saygı ile yetiştirerek getiren, hiçbir zaman desteğini ve güvenini benden esirgemeyen aileme ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	İX
ÖZET	Xİ
ABSTRACT.....	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	39
KAYNAKLAR	53
ETİK KURUL KARARI	78
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	79
ÖZGEÇMİŞ	80

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Saptanan viral etkenler	29
Tablo 2: Miks infeksiyonları oluşturan etkenler	31
Tablo 3: Çalışmaya katılan hastaların yaşlara göre dağılımı	32
Tablo 4: Pozitiflik saptanan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı	32
Tablo 5: Pozitiflik saptanan hastaların yaş gruplarına göre detaylı dağılımı	33
Tablo 6: Pozitiflik saptanan hastaların cinsiyetlere göre dağılımı	33
Tablo 7: Saptanan virus türlerinin cinsiyetlere göre dağılımı	34
Tablo 8: Influenza virüslerin cinsiyetlere göre dağılımı	36
Tablo 9: Influenza viruslerin yaş gruplarına göre dağılımı	36
Tablo 10: Influenza virüslerin oluşturduğu mik s infeksiyonlar ve yüzdeleri	37
Tablo 11: Influenza B virüslerinin oluşturduğu mik s infeksiyonlar ve yüzdeleri	38
Tablo 12: Influenza A virüslerinin oluşturduğu mik s infeksiyonlar ve yüzdeleri	38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Viruslerin pozitifliklere göre dağılımı.....	30
Şekil 2: Miks infeksiyon çeşitleri	31
Şekil 3: Tüm infeksiyonların sezon boyu görülme sıklıkları.....	34
Şekil 4: Saptanan etkenlerin aylara göre görülme sıklıkları	35
Şekil 5: Dolaşımdaki influenza virüs türleri	35
Şekil 6: Influenza virüslerin aylara göre dağılımı	36
Şekil 7: Haftalara göre influenza pozitiflik dağılımı	37



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu
ASY: Alt solunum yolu
ASYE: Alt solunum yolu infeksiyonu
AV: Adenovirüs
CDC: Centers for Disease Control and Prevention
ENaC: Amilorid sensitif epitelyal sodyum kanalı
EV: Enterovirüs
DNA: Deoksiribo nükleik asit
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
FDA: U.S. Food and Drug Administration
F Proteini: Füzyon proteinleri
GI: Gastrointestinal
G Proteini: Glikolize yüzey proteini
HA: Hemaglutinin
HAdV: Human adenovirus
HBoV: Human bocavirüs
HC: Hemorajik sistit
HCoV: Human coronavirüs
HMPV: Human metapneumovirüs
HPAI: Yüksek patojenik avien influenza
IBH: Influenza benzeri hastalık
Ig: Immünoglobülin
ILI: Influenza benzeri hastalık
IV: Influenza virüs
M Proteini: Matris proteini
MERS-CoV: Orta Doğu solunum sendromu Koronavirüsü

NA: Nöraminidaz

N Proteinini: Nükleokapsid proteini

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PIV: Parainfluenzavirüs

P Proteinini: Fosfoprotein

RNA: Ribo nükleik asit

RSV: Respiratuvar sinsitiyal virüs

RT-PCR: Real time PCR

RV: Rhinovirüs

SARS-CoV: Ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu

SH proteinini: Küçük hidrofobik protein

sIgA: Salgı immünoglobülinleri

ÜSY: Üst solunum yolu

ÖZET

İlikçi, K. (2019). Viral Solunum Yolu Enfeksiyonlarında İnfluenza Virüslerinin Sıklığı ve Diğer Solunum Yolu Virüsleri Arasındaki Yerinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Solunum yolu enfeksiyonları, enfeksiyöz kişilerden öksürük, hapsirme sırasında atılan damlacıklara maruz kalınması yoluyla günümüzde insanlarda çok kolay salgın yapabilmekte, ölüm oranları yüksek hastalık tabloları oluşturmaktadırlar (Cowling ve ark, 1935). Bu enfeksiyonların büyük bir kısmını virüsler meydana getirmektedir. Solunum yolu enfeksiyonlarında en sık rastlanan virüsler; rhinovirus, influenza virus, parainfluenza, rsv, adenovirus ve enteroviruslardır (Bozkaya, 2004). Bu çalışmada 2016-2017 sezonunda İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik ve polikliniklerinde viral solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı konulan hastalardan alınıp laboratuvarımıza gönderilen sürüntü örneklerinin multipleks real-time PCR yöntemi ile incelenmesi sonucunda belirtilen virüs enfeksiyonlarını geçiren hastaların tespit edilerek hangi yaş ve cinsiyet gruplarında hangi virüsün etkin olarak ortaya çıktığının belirlenmesi ve influenza virüslerinin diğer solunum yolu virüsleri arasındaki yerinin araştırılması amaçlanmıştır. Sonuç olarak viral enfeksiyonlar en sık 0-5 yaş grubu aralığında, mevsimsel olarak kış aylarında özellikle de ocak ayında ve cinsiyet olarak da erkeklerde daha sık olarak tespit edilmiştir. En sık karşılaşılan virüs etkeni rhinovirus olmuştur, onu takiben influenza virus gelmektedir. İnfluenza A H3N2 baskın influenza türü olmakla birlikte, influenza A H1N1'e rastlanılmamıştır. Bu dönemde dünyada influenza A H3N2 baskın olarak görülmekle birlikte, kuzey yarım küre ülkeleri ve Cezayir'de de Türkiye'deki gibi ocak ayında pik yaptığı gözlenmiştir. Bu çalışmada miks enfeksiyonlar da tespit edilmiş olup, bu enfeksiyonlarda en sık karşılaşılan etkenler sırası ile; rhinovirus, rsv ve coronavirus olmuştur. İnfluenza virüslerin rsv, coronavirus, adenovirus ve parainfluenza virüsler ile birlikte oluşturduğu miks enfeksiyonlar da tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Solunum yolu enfeksiyonları, influenza, miks enfeksiyon, PCR

ABSTRACT

Ilikci, K. (2019). Investigation of the Prevalence of Influenza Viruses in Viral Respiratory Tract Infections and It's Role in Other Respiratory Viruses. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Medical Microbiology. Master's thesis. Istanbul.

Respiratory infections can be easily spread through droplets thrown from infected people during coughing, sneezing and it can be resulted disease tables with high death rates (Cowling et al, 1935). The majority of these infections are caused by viruses like rhinovirus, influenza virus, parainfluenza virus, rsv, adenovirus and enteroviruses (Bozkaya, 2004). In this study, it was aimed to determine which virus was active in which age and gender groups, and to determine the location of influenza viruses among other respiratory viruses in patients with multiple real-time PCR and to determine which virus was present in the clinical and outpatient clinics of Istanbul University School of Medicine during the 2016-2017. As a result, viral infections were most frequently detected in the 0-5 age group, it has been occurred especially in January and found more frequently in males as gender. The most common cause of virus infections are rhinovirus, followed by influenza virus. Although influenza A H3N2 is the predominant influenza strain. In this period, influenza A H3N2 was seen as predominant in the world and at the same time, it has been observed that the northern hemisphere countries and Algeria are also performing peaks in January as in Turkey. In this study, mix infections were also detected. The most common causes of these mix infections are rhinovirus, rsv and coronavirus. Influenza virus is also detected as a formed of mix infections. In these infections influenza viruses are being together with rsv, coronavirus, adenovirus, and parainfluenza viruses.

Key Words: Respiratory tract infection, influenza, mix infection, PCR

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada yaygın olarak görülen solunum yolu infeksiyonları, gelişmekte olan ülkelerdeki akut hastalıkların %75'inden fazlasını oluşturmaktadır. Solunum yolu infeksiyonlarının üçte ikisinde virüslerin etken olduğu bilinmektedir. Solunum yolu virüsleri çoğu zaman kendini sınırlayan orta ve hafif derecede üst solunum yolu infeksiyonlarına neden olurken özellikle çocuklarda, yaşlılarda ve duyarlı kişilerde bronşiolit, pnömoni, solunum yetmezliği gibi ölüm oranları yüksek alt solunum yolu infeksiyonlarına yol açabilirler. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre solunum yolu infeksiyonuna bağlı olarak her yıl 5 yaş altı çocuklarda 4 milyon ölüm bildirilmektedir (Bozkaya, 2004; Cowling ve ark, 2013; Troy ve Busco, 2016). Influenza virüsleri (IV) A ve B, parainfluenza virüs (PIV) tip -1,-2,-3,-4, respiratory syncytial virüs (RSV), adenovirüs (AV) ve rhinovirüs (RV) çocuklarda ve erişkinlerde akut solunum yolu infeksiyonlarından en sık sorumlu tutulan etkenlerdir. Son zamanlarda moleküler yöntemlerin gelişmesiyle human bocavirüs (HBoV), human metapneumovirüs (HMPV) ve human coronavirüs (HCoV) gibi daha geç keşfedilen virüsler de solunum yolu infeksiyonlarında tek başına veya çoklu olarak saptanmaktadır. Ancak bu virüslerin klinik önemi henüz tam olarak bilinmemektedir (Mahony, 2008).

Yapısal özellikleri ve bulaştırıcılığı nedeni ile toplum içerisinde hızla yayılarak salgınlara yol açabilen IV A/B, solunum yolu etkenleri içerisinde ayrı bir öneme sahiptir (Meşe ve ark, 2016). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre her yıl yetişkinlerin %5-10'u ve çocukların %20-30'u IV A/B'den etkilenmektedir. IV A/B; yüksek ateş, öksürük, halsizlik, kas ağrısı belirtileri ile seyreden grip hastalığının yanı sıra komplikasyonları ile kimi zaman ölümle sonuçlanan geniş kapsamlı hastalık tablolarını oluşturabilir. Dünyada grip her yıl üç ile beş milyon kişide ağır infeksiyon şeklinde seyrederken 250-500 bin kişi de grip nedeni ile yaşamını yitirmektedir (WHO 2012). Grip toplum sağlığını ciddi olarak tehdit eden özelliklerine ek olarak okul ve iş devamsızlıkları, iş gücü kaybı, hastane yatışları, tedavi giderleri gibi sosyal ve ekonomik etkileri ile de dikkate alınması gereken bir hastalıktır (Badur, 2015).

Değişken özellikleri nedeni ile toplumsal etkileri dönemsel farklılıklar gösteren IV A/B'nin 2016-2017 yılındaki sıklığını ve diğer viral solunum yolu infeksiyonlarının

genel profilini, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi hastane verilerine dayanarak araştırmak bu tez çalışmasının temel amacını oluşturmaktadır.

Bu amaç doğrultusunda 2016-2017 yılında grip aktivitesinin başlangıç tarihi, süresi ve pik dönemi belirlenmiştir. Dolaşımda olan diğer solunum yolu virüslerinin (RV, HCoV (NL63, 229E, OC43, HKU1), HBoV, RSVA/B, PIV 1/2/3/4, HMPV A/B, AV, EV) aktivitesi incelenmiştir. Birden çok viral etkenin bir araya gelerek oluşturduğu miks infeksiyonların saptandığı durumlarda hangi virüslerin bir arada infeksiyon oluşturdıklarının araştırılması, bu infeksiyonların cinsiyet, yaş ve ay dağılımlarının yapılması, çalışmanın amaçları arasında yer almaktadır.

BEKLENEN YARARLAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde son bir yıl içerisinde tespit edilen solunum yolu virüslerine ait verilerin değerlendirilerek grip aktivitesinin başlangıç tarihi, süresi, pik yaptığı dönem, dolaşımda olan diğer virüslerin özellikleri ile ilgili bilgilerin sağlanması çalışmanın beklenen yararları arasındadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Solunum Sistemi

2.1.1 Üst ve Alt Solunum Yolu Anatomisi

Üst solunum yolları (ÜSY), burun boşluğu, nazal septum, nazal konka (burun boşluğu), nazofarenks, orofarinks, paranasal sinüsler ve larenksden oluşur. Kulaklar, özellikle orta kulak, havalandırılan sistemin bir parçasıdır (burun delikleri, östaki tüpü ve mastoid hava hücreleri dahil) ve solunum mukozası ile kaplanmıştır. Nitekim solunum virüsleri orta kulağa girebilir ve hastalığa neden olabilir (Marieb ve Hoehn 2007). Bu nedenle, ÜSY enfeksiyonlarına genel bakışta orta kulak da dahil edilmektedir. ÜSY'nın farklı yapılarını örten hücre tipleri, skuamöz epitel hücreleri, silli kolumnar epitel hücreleri, goblet hücreleri ve koku alma epitelyal hücreleridir (Marieb ve Hoehn 2007; Van Riel 2010).

Alt solunum yolları (ASY), trakea, bronş, bronşiolle ve alveollerden oluşmaktadır (Marieb ve Hoehn 2007). (Şekil 1) ÜSY'na kıyasla, anatomik bölgeye bağlı olarak farklı hücre türleri bulunmaktadır. Silli kolumnar epitel hücreleri ve goblet hücreleri trakea ve bronşta sıralanmıştır. Bronşiolle silli kolumnar epitel hücreleri, goblet hücreleri ile kaplıdır ve en küçük bölünmede, parçalanmamış küboid hücreler bulunur. Solunum yolları, gaz değişiminin oluşabileceği yapı oluşturan tip 1 pnömositler ve birkaç önemli fonksiyona sahip olan tip 2 pnömositler olmak üzere iki tip pnömosit içeren küçük alveollere dallanır. Tip 1 pnömositlerin alveoler yüzey gerilimini azaltan, ekspirasyon sırasında alveolleri açık tutan bir yüzey aktif madde üretilip salgılamaktadır (Castranova ve ark. 1988; Marieb ve Hoehn 2007). CO₂ değişimi için gerekli alveoller ile kılcıl damarlar arasındaki yakın temasdan dolayı alt solunum yolları invaziv hastalığa yatkındır. Açıkçası, koruma için sağlam bariyer fonksiyonu imkansız görünmektedir. Bu nedenle, bir patojen, ÜSY'nın savunma mekanizmasından kaçarsa, alveol seviyesindeki savunmayı, yüzey aktif madde gibi savunma proteinleri de dahil olmak üzere bağışıklık sistemi oluşturur. Enfeksiyon durumunda konakçının aşırı sağlam bir immün yanıtı şiddetli akciğer inflamasyonuna neden olabilir ve gaz alışverişini tehlikeye atabilir (Guilliams ve ark. 2013).

2.1.2 Üst ve Alt Solunum Yolları Savunma Mekanizması

Solunum sisteminin girişinde (oral yolla) potansiyel bir patojen ilk önce tükürük ile karşı karşıyadır. Tükürük, ağırlıklı olarak sudan oluşan mukus bir maddedir, ancak salgı immünoglobülinleri (sIgA) ve lizozim gibi enzimler ve antibakteriyel bileşikler de içerir (Vareille ve ark. 2011).

Solunum sistemi, tek başına önemli bir savunma mekanizması olan bir epitelyal astarla kaplıdır. Ek olarak, solunum sisteminin epitelyal hücreleri intraepitelyal goblet hücreleri tarafından sürekli olarak salgılanan mukus ile submukozal bezlerin mukoza hücreleri tarafından epitelin yüzeyine kadar örtülüdür. Bu yapışkan mukus, patojenleri yakalayabilir ve sonunda sürekli hava yollarından temizleyebilir (Marieb ve Hoehn 2007). Hava yolu mukusu, çoğunlukla müsinler ve ayrıca antimikrobiyal maddeler (lizozim ve defensinler), sIgA, sitokinler ve antioksidan proteinler bulunan yaklaşık 200 farklı proteinin bulunduğu karmaşık bir bileşime sahip viskoelastik bir jeldir (Vareille ve ark. 2011). Solunum yolu epitel hücreleri fonksiyonel moleküllerin üretimi ve bağışıklık sisteminin hücreleri ile fiziksel etkileşimler yoluyla hem doğumsal hem de uyarlanabilir bağışıklığı düzenler.

Doğal bağışıklık, vücudun istila eden bir antijene karşı ilk bağışıklık reaksiyonudur ve çoğunlukla geniş bir patojen yelpazesine yönelir (Murphy ve Weaver 2016). Adaptif immün yanıt, B hücresi (Ig aracılı veya hüморal) ve T hücre aracılı (T-lenfosit aracılı, hücresel) bağışıklık tepkilerinden oluşur ve bir patojene spesifik hafıza oluşturabilir (Kessel 2009; Murphy ve Weaver 2016). Antikor tepkisi, aynı virüs tarafından tekrarlayan infeksiyonlardan korunmada önemli bir rol oynamakla birlikte, T hücre yanıtı önceden kurulmuş bir infeksiyonun kontrolü için çok önemlidir. Doğal bağışıklık tepkisinin ve antijen-spesifik adaptif bağışıklık tepkisinin ilgili oyuncuları, güçlü bir karşılıklı etkileşim ve fonksiyona sahiptir (Yoo ve ark. 2013; Murphy ve Weaver 2016). Birçok lenfoid organ vücutta lokalizedir. Solunum yolları boyunca mukoza ile ilişkili lenfoid dokular (MALT'ler) B ve T hücre aracılı yanıtlara katkıda bulunur (Murphy ve Weaver 2016).

2.1.3 Solunum Yolu İnfeksiyonlarının Ekonomik Yüğü

Solunum yolları virüslerinin bulaşması, aerosoller, solunum damlacıkları yoluyla veya infekte olmuş sekresyonlarla dolaylı temas veya kirli çevre yüzeyleri yoluyla meydana gelebilir (Herfst ve ark. 2012). Her yıl birçok kişiye solunum yolu

virüsü bulaşabilmektedir. Beş yaştan altındaki bir çocuğun yılda altı akut solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) yaşaması normaldir (WHO 2012; De Groot 2013). Buna ek olarak, <1 yaştan altındaki çocuklar için, akut solunum yolu enfeksiyonu, acil servis ziyaretlerinin en sık sebebidir (Glezen ve ark. 1981; Brodzinski ve Ruddy 2009). Dahası, geniş bir nüfusta, ASYE dünya çapında önde gelen bulaşıcı hastalıklar arasında yer almaktadır (WHO 2012). Solunum patojenlerinin sık görülmesi nedeniyle, ASYE'leri yüksek bir hastalık ve ekonomik yük ile ilişkilendirilir (Fraaij ve Heikkinen 2011; Murray ve Lopez 2013).

2.1.4 Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları

2.1.4.1 Soğuk algınlığı

Sık görülen soğuk algınlığı genel olarak burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hapşırtma, boğaz ağrısı ve öksürük gibi belirtiler ile karakterizedir. Bazen hafif ateş, baş ağrısı, kas ağrısı ve halsizlik eşlik edebilir (Sexton ve ark. 2011; Sharland ve ark. 2016). Daha az spesifik olarak yorgunluk ve iştah kaybı gibi bulgular görülür. RV (> 100 serotip dahil), RSV, AV, PIV, HCoV, HMPV ve HBoV gibi solunum yolu virüsleri alt türleri de dahil olmak üzere 200'den fazla virüsün solunum yolu enfeksiyonlarında etken olduğu bilinmektedir (Ruohola ve ark. 2009; Sexton ve ark. 2011).

Bazı virüsler (örneğin, RSV, HMPV ve PIV), sonbaharda şiddetli salgınlar oluşturmak ile birlikte ılıman iklim bölgelerinde ise viral solunum yolu enfeksiyonları kış mevsiminde yoğun olarak görülür. Genellikle klinik bulgular ile tanı ve sağlıklı bireylerde sınırlı klinik sonuç ortaya çıkar. Ancak, soğuk algınlığı çok küçük bebeklerde ciddi bir sorun olabilir. Bunun nedeni, burun solunumuna bağımlı oldukları ve burun tıkanıklığında kolayca solunum ve beslenme güçlükleri geliştirebilmeleridir (Feigin ve ark. 1998).

2.1.4.2 Orta kulak iltihabı

Orta kulak iltihabı, akut solunum yolları enfeksiyonun bir parçası veya komplikasyonu olarak gelişebilir. Çocuklarda sık görülen bir kulak enfeksiyonudur ve orta kulak mukozasının enfeksiyonu sonucu ortaya çıkar. Çoğu orta kulak iltihabı vakası viral enfeksiyonlardan kaynaklanır. Belirtiler ateş, kulak ağrısı, sinirlilik, kusma ve / veya akut otorezi içerir. Kulaklar şiddetli ağrıya neden olabilir ve antipiretik / analjezi

gerektirebilir. Şu anda, viral infeksiyonların çoğunluğu için, hiçbir spesifik tedavi seçeneği mevcut değildir (Heikkinen ve Chonmaitree 2003; Klein ve ark 2013).

2.1.4.3 Viral farenjit

Boğaz ağrısı, yutkunma güçlüğü, hafif ateş ve boyunda lenf nodu büyümesi (lenfadenopati) gibi farenjit şikayetleri vardır. Bu şikayetlerde baş ağrısı ve halsizlik olabilir. PIV, IV, AV, HEV ve RV hastalığın yaygın nedenidir. Bir viral patojen dahil olduğunda, hastalık genellikle kendini sınırlandırır (Feigin ve ark. 2009).

2.1.5 Alt Solunum Yolu İnfeksiyonları

2.1.5.1 Akut bronşit

Akut bronşit, 5 günden fazla öksürük ve aşırı balgam üretimi ile karakterizedir. Klinik tabloya dayanarak, erken bebeklik döneminde bronşiolitten akut bronşiti ayırt etmek zordur. Ateş, IV A/B, PIV, HCoV, RV, RSV ve HMPV gibi çeşitli solunum yolu virüslerinden kaynaklanabilen akut bronşit hastalarında alışılmadık bir durumdur. Hastalık sıklıkla kendi kendini sınırlandırır ve süresi 3 ayı geçmemektedir (Moesker ve ark. 2014).

2.1.5.2 Bronşiyolit

Ilıman iklim bölgelerinde, özellikle 2 yaşın altındaki çocuklar, yıllık salgınlar sırasında bronşiyolit gelişme riski altındadır (Fraaij ve Osterhaus 2010). Bronşiyolit, virüslerin terminal bronşiyal epitel hücrelerini infekte etmesiyle ortaya çıkar ve küçük bronşlarda ve bronşiollerde doğrudan hasara ve inflamasyona neden olur. Ödem, aşırı mukus üretimi ve serebrovasküler epitel hücreleri küçük hava yollarının tıkanmasına neden olur ve atelektazi ile sonuçlanabilir. İnceleme üzerine çocuklar keskin ve kuru öksürük, taşipne, taşikardi, subkostal ve interkostal retraksiyonlar, siyanoz veya solgunluk görünümüne sahip olabilirler (Piedran ve Stark 2012).

2.1.5.3 Viral Pnömoni

Bebeklik döneminden, yetişkinliğe doğru azalan ancak ilerleyen yaşla birlikte yaşlılarda tekrar artan nispeten yüksek bir pnömoni insidansı vardır (Moesker ve ark. 2014). Hem virüs hem de bakteri, bilinen pnömoni nedenleridir (Honkinen ve ark. 2012). Pnömoni bulguları ve belirtileri arasında ateş, öksürük, balgam çıkarma, plevral göğüs ağrısı ve halsizlik bulunur. Bir göğüs röntgeni, konsolidasyon ifşa ederek tanıyı

teyit edebilir. Bununla birlikte, viral veya bakteriyel infeksiyon, radyolojik bulgulara dayanarak ayırt edilemez. Buna ek olarak, pnömoni başlangıcında, bir göğüs röntgeni hiç anormallik bulamayabilir (Moesker ve ark. 2014). Hastaneye kaldırma gerekli olabilir ve etken ajanı tanımlamak ve uygun tedaviyi seçmede yardımcı olmak için viral ve bakteriyel testler uygulanabilir. Özellikle IV A/B, RSV, HMPV, SARS-CoV, MERS-CoV öne sürülmüş olmasına rağmen, daha önce bahsedilen viral patojenler de viral pnömoni ile ilişkili olabilir (Marrie ve ark. 2013).

2.1.6 Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

ARDS (akut solunum sıkıntısı sendromu), alveol hasarının bir sonucudur ve sepsis, aspirasyon, travma ve pnömoni de dahil olmak üzere çeşitli sonuçlardan kaynaklanabilir. Zehirlenmeye neden olan virüs infeksiyonları ARDS'ye neden olabilir. Bu nedenle, çeşitli virüsler ARDS ile sonuçlanabilir; bununla birlikte, ağırlıklı olarak IV A/B, SARS-CoV ve MERS-CoV ile ilgili infeksiyona bağlanmıştır (Kuiken ve ark. 2003; Moesker ve ark. 2014). Solunum sıkıntısı, siyanoz (hipoksemi nedeniyle), solunum için aksesuar kasları kullanma, aşırı terleme ve taşikardi ile karakterize hayatı tehdit eden bir hastalıktır. ARDS, hızlı hastalık başlangıcı (<1 hafta) ve görüntüleme (göğüs radyografisi veya bilgisayarlı tomografi [BT] taraması), akciğer ödemi ile uyumlu iki taraflı opasiteleri ortaya koyan kriterlere (Berlin tanımları) dayanılarak tanımlanmıştır. Ayırıcı teşhis için kalp rahatsızlıkları veya aşırı sıvı yükü ekarte edilmelidir (Moesker ve ark. 2014).

2.2 VİRÜSLER

2.2.1 İnfluenza virüs

Grip virüsleri türler arasında dolaşarak ve çeşitli türler arasında sıçrama yaparak sınır tanımadan tüm dünya çapında infeksiyonlara neden olmaktadır. İnfluenza' nın etkisi geniş kapsamlıdır, bu da virüsü önleme ve kontrol etmede zorlukların artmasına neden olmaktadır. İnsan hayvan etkileşiminin artması virüs adaptasyonu ve türlerin çapraz transmisyonunda artışta fırsatlar sağlar.

Grip çağımızda oldukça popüler bir terim haline gelmiştir. Kötü bir soğuk algınlığından, hafif bir üşütmeye kadar herşeyi tarif ederken halk arasında 'grip' söylemi kullanılmaktadır. Oysa grip İnfluenza virüslerinin yol açmış olduğu ve sağlık bilimcilerin en çok kortuğu hastalıktır. Her yıl binlerce kişinin grip ile ilgili

komplikasyonlar sonucu öldüğü sağlık kuruluşları tarafından bildirilmektedir (Moesker ve ark. 2014).

Daha da endişe verici olan husus ise insanoğlunun bağışıklığının bulunmadığı yeni bir influenza suşunun ortaya çıkması ve dünya çapında bir pandemi oluşturması potansiyelidir.

2.2.1.1 İnfluenza virüslerinin epidemiyolojisi

Dönemsel olarak dolaşımda olan influenza'ya ait sürveyans verilerinin yetersizliği, onun küresel etkisinin belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Bununla beraber DSÖ verilerine göre her yıl 1 milyar civarında dönemsel influenza vakası görülmekte, bu vakaların yaklaşık 3-5 milyonu ağır hastalık şeklinde seyretmekte ve 300 000-500 000 ölüm gerçekleşmektedir (WHO 2008).

Influenza' nın küresel finansal maliyetleri dünya genelinde iyi bilinmemektedir. Veri toplamının daha sıkı takip edildiği ABD'de ise influenza epidemisinin ekonomik yükü yılda ortalama 10,4 milyar dolar doğrudan tıbbi giderler olmak üzere, toplamda 87,1 milyar dolar olarak tahmin edilmektedir (Molinari ve ark. 2007; Webster ve ark. 2014).

Kuşlarda ve diğer hayvanlarda da grip enfeksiyonu önemli bir etkiye sahiptir. yüksek patojenik avien influenza' nın (HPAI) A (H5N1) 1997'de ortaya çıkışından itibaren, virüs milyonlarca kuşun hastalanmasına ve ölümüne sebep olarak yayılmıştır. 2003'den beri uluslararası masraflar en az 2 milyar dolar olarak saptanmıştır (McLeod 2008; Webster ve ark. 2014).

Salgınların varlığı Güneydoğu Asya'da ki kümes hayvanlarının salgından etkilenmeyen diğer ülkelere ihraç edilmesini etkilemiş ve böylece ticaret potansiyelini zayıflatmıştır. İnfluenza A H5N1'in endemik olarak bulunduğu kaynak temini zorlu olan bölgeler için yok edilmiş yerli sürülerin neden olduğu protein kaybı ve kümes satışlarından elde edilen gelirdeki düşüş ekonomiyi önemli biçimde etkilemiştir (Jernigan ve Cox 2013).

Domuzlar da influenza virüsleri ile enfekte olabilmektedir, fakat hastalığın yükü ve domuz ölümleri, kanatlılarda görülen yüksek patojen avien influenza' ya göre önemli ölçüde daha azdır. Domuz gribinin üretim üzerindeki etkisi; domuz gribinin insanlara bulaşması ile ilgili halkın endişesi, domuz eti tüketimi ve küresel ihracat sebebi ile

influenza infeksiyonları domuz üreticileri tarafından sıklıkla dikkate alınmaktadır. Bir insan sağlığı perspektifinden bakıldığında, domuz ve kuşlardaki influenza virüsünün en büyük etkisi pandemilere yol açabilecek yeni bir influenza virüs kaynağının ortaya çıkabilecek olmasıdır (Jernigan 2013; Webster ve ark. 2014).

Son 100 yılda ortaya çıkan, kuş ve domuz orijinli 4 influenza tipi, sürekli ve etkili olarak insandan insana bulaşarak ve dünya çapında yayılarak pandemilere neden olmuştur (Kilbourne 2006). Bu pandemilerin etkileri çok büyük olmuştur. Özellikle de H1N1 pandemisi tahminlere göre 1918 yılında Dünya çapında 50 milyon insanın ölümüne sebep olmuştur (Taubenberger ve Morens 2006). DSÖ 2009 yılında domuz gribi olarak adlandırılan gribin etkeni influenza A H1N1 virüsünü pandemi olarak ilan etmiş ve dünya çapında 18.000 ölümle sonuçlandığını doğrulamıştır (WHO 2012).

Influenza virüsleri esas olarak infekte kişinin öksürük veya hapşırığından ortaya çıkan damlacıkların hava veya toprak vasıtasıyla yakınlardaki bireyler tarafından ağız veya burun yolu ile alınması şeklinde yayılırlar. Dayanıklı olarak nitelendirilebilen influenza virüsleri kapı tokmakları ve tezgah üstü gibi çevresel yüzeylerde 2 ile 8 saat arasında canlılıklarını sürdürebilmektedirler. Bu nedenle el yıkama ve yüzey hijyeni influenza'dan korunma stratejilerinin başında gelmektedir. İnfluenza virüsü gözler ve burundaki mukoza membranları ile temas ettiğinde; üst solunum yolu, bronş tüpleri ve hızla çoğaldığı trakea boyunca hücrelere yönelmektedir (Yoo ve ark. 2013; Murphy ve Weaver 2016).

İnsan ve hayvan influenza virüslerinin düzenli ve devamlı takibi yapılamadığı sürece influenza'nın önlenmesi ve kontrolü imkânsızdır. Bu nedenle yapılan süveyans çalışmaları kritik öneme sahiptir (Radin ve ark. 2012).

Süveyans çalışmalarının önemli olma sebepleri aşağıda sıralanmıştır;

- Klinik çalışmalar için dolaşımda olan virüsler açısından durumsal farkındalık,
- Potansiyel olarak pandemi tehditleri gösterebilecek yeni influenza virüslerinin saptanması,
- Aşılar da kullanılacak olan tipik influenza virüsleri edinmek,
- Antiviral ilaçlara karşı influenza virüs direncinin izlenmesi,

-Antijenik değişiklikler sebebi ile her sene influenza aşılarının modifiye edilmesi gerekliliği ile halihazırda mevcut olan aşıların etkinliğinin tespit edilebilmesi açısından dolaşımdaki virüslerin antijenik özelliklerinin değerlendirilmesi (Radin ve ark.2012; Webster ve ark. 2014).

Tüm bu sebeplerden dolayı influenza'nın takibi önemlidir fakat birçok ülke kapsamlı olarak influenza sürveyansı yapmamaktadır. Bu durumla ilgili olarak halk sağlığı birimlerinde karşılaşılan bir takım zorluklar: sürveyans programları için sürdürülebilir finansman eksikliği; laboratuvar personelinin eğitimi ve influenza gözetiminin diğer halk sağlığı öncelikleri bağlamında geri planda kalması şeklindedir (Webster ve ark. 2014).

Örneğin Sahraaltı Afrika'daki bir çok ülkede 2007 yılı öncesinde hiç bir influenza sürveyans çalışması yapılmamıştır. Nedeni; influenza'nın nadiren ortaya çıkıp hastalığa neden olduğuna inanılmasıdır. Küresel pandemi hazırlığının bir parçası olarak ek kaynaklarla sürveyansın başlatılması ile birlikte beklenmedik şekilde yüksek düzeyde influenza ve ilişkili çocuk hastalıkları ortaya çıkmıştır (Radin ve ark. 2012; Webster ve ark. 2014).

İnsan influenza sürveyansı bazı bölgelerde diğerlerine göre daha fazla yapılmaktadır. Diğer yandan hayvan influenza sürveyansı ise çoğu ülkede yoktur veya yok denecek kadar az yapılmaktadır. Kümes hayvanları ve domuzlardaki influenza virüslerinin takibini yapmak; hastalık nedenlerini belirlemek, kontrol önlemlerini hedeflemek, hastalık ve üretim kaybını önlemek amacıyla uygun hayvan aşıları geliştirmek ve pandemik potansiyele sahip influenza virüs genlerini belirlemek ve sıralamak için önemlidir (Butler 2012; Webster ve ark. 2014).

2.2.1.2 İnfluenza virüslerinin virolojisi ve moleküler biyolojisi

İnsanlarda hastalığa neden olan üç çeşit influenza virüsü vardır: influenza A, B ve C virüsleri (Fraaij ve Osterhaus 2010). Grip virüsleri negatif yüklü (duyu), tek sarmallı RNA (ribonükleik asit) virüslerdir ve Orthomyxoviridae ailesine aittir (Moesker ve ark. 2014). İnfluenza virüslerinin yüzeyi (zarfı) iki önemli glikoprotein (antijen) olan, hemaglutinin (HA) ve nöraminidazı içerir. İnfluenza A ve B virüslerinden farklı olarak, İnfluenza C virüsleri genelde hafif formdaki solunum yolu enfeksiyonlarına veya yaygın soğuk algınlığına neden olmaktadır. İnfluenza A ve B virüsleri genellikle mevsimsel salgınlara neden olurken, pandemilere de neden

olabilmektedirler. Yavaş yavaş değişen mevsimsel influenza A ve B virüs suşları sürekli olarak farklılaşarak ortaya çıktığı için influenza'ya karşı bağışıklık tamamlanamamıştır. Bu değişimlerin nedeni antijenik sürüklenme ve antijenik kayma olarak bilinmektedir (Fraaij ve Osterhaus 2010; Moesker ve ark. 2014).

Influenza virüslerinin yüzey proteinleri olan Nöraminidaz (NA) ve Hemagglutinin (HA) de aynı zamanda değişkendir. Bir virüsün hedef hücreleri istila etmesinde bu proteinlerin büyük rolü vardır. HA virüs parçacıklarının hücre içine girmesine, NA ise yeni üretilen virüs kopyalarının hücre dışına salınarak sağlıklı hücrelerin istila edilmesine yardımcı olur.

Sadece Influenza A virüsleri HA ve NA yüzey proteinleri temelinde alt tipler ile sınıflandırılır. Influenza A virüsleri arasında HA'nın 16 ve NA'nın ise 9 alt tipi bilinmektedir. Bu HA ve NA proteinlerinin birçok farklı kombinasyonları mümkündür, oluşan her bir kombinasyon ayrı bir alt tipi göstermektedir.

Antijenik sürüklenme, HA ve NA genlerinde biriken rastgele nokta mutasyonları yoluyla influenza virüs suşlarının pozitif seçilme sürecidir. Bu yüzden, bu yeni antijenik olarak farklı soylar büyük ölçüde, ebeveyn soylarından infeksiyon tarafından indüklenen antikor aracılı bağışıklığa dirençlidir. Antijenik sürüklenme varyantları, popülasyonda genellikle 2-5 yıl boyunca dolaştırılmadan önce, virüs soyunun tamamen değiştirilmesine izin verecek kadar sürüklenmiş bir suşla değiştirilir (Moesker ve ark. 2014). Yeni bir influenza A alt tipi virüsü, antijenik kayma adı verilen ikinci bir mekanizma yoluyla insan popülasyonunda ortaya çıkabilir. Bu, aynı anda gerçekleşebilecek iki mekanizmanın sonucu olabilir. Birincisi, aynı anda bir kuş veya memeli konakçının bir hücrelerini bulaştıran farklı Influenza A virüslerinin RNA genom bölümlerinin yeniden düzenlenmesidir. Bu, insan popülasyonunun önceden maruz bırakılmadığı tamamen yeni yüzey glikoproteinlerine sahip yeni bir virüsün hayvan dünyasından (örneğin kuşlar ya da domuzlar) ortaya çıkmasına neden olabilir. Yeni bir influenza A virüs alt türünün insan popülasyonuna eklenebileceği ikinci mekanizma, bir hayvan influenza virüsünün ardışık mutasyon yoluyla zoonotik aktarıma gittikçe uyarlanmasıdır (Peltola 2009). Bu bölümün başlarında anlatıldığı gibi, influenza virüsleri geniş bir hastalık yelpazesine neden olabilir ancak genellikle ani bir ateş, öksürük (genellikle kuru), baş ağrısı ile karakterize edilen gribe neden olarak bilinirler (Honkinen ve ark.2012; Moesker ve ark. 2014).

2.2.1.3 Önleme/Kontrol ve Aşı

Influenza virüs infeksiyonları için iki antiviral sınıfı vardır: NA inhibitörleri (oseltamivir, zanamivir ve bazı ülkelerde peramivir) ve M2 kanal blokerleri (amantadin ve rimantadin) (Fraaij ve Osterhaus 2010; Fraaij ve Osterhaus 2012). NA inhibitörleri virüslerin infekte (konakçı) hücrelerden salınmasını önler ve akut infeksiyonun profilaktik kullanımı ve tedavisi için kullanılabilir. Böyle bir durumda hastalığın başlangıcından 48 saat sonra tercihen en kısa zamanda tedavinin başlatılması önemlidir (Moesker ve ark. 2014).

M2 kanal blokerleri influenza A'nın M2 proteinini hedef alır. Bu protein, etkili viral replikasyon için gerekli olan viral zar içinde bir kanal oluşturur. Ne yazık ki, viral direnç ve yan etkilerin hızla gelişmesi nedeniyle, M2-kanal blokerleri artık klinik kullanım için tavsiye edilmemektedir (Fiore ve ark. 2011).

CDC'ye göre şu anda dünya çapında insanlar arasında dolaşan influenza alt türleri A H1N1, A H3N2 ve B suşlarıdır. Genellikle bir mevsim döneminde bir alt tip baskın olmaktadır. Bir virüs alt tipinin yüzey proteinlerinde gerçekleşen hafif genetik mutasyonlar sonucu oluşan yeni bir virüs suşu ile her yıl salgınlar ortaya çıkar.

Yeni aşı kombinasyonları uzmanların gelecek sezon en fazla hastalığa neden olacağını öngördüğü mevsimsel gribin dolaşımdaki üç suşuna karşı korunmak için her yıl formüle edilmektedir (Moesker ve ark. 2014).

Kendinizi influenza'dan nasıl koruyabilirsiniz?

-Aşılar, hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmanın en iyi yollarından birisidir.

-Öksürürken veya hapşırırken burun ve ağzın bir mendil yardımı ile kapatılması, kullandıktan sonra mendilin mutlaka çöp kutusuna atılması, ellerin sık sık sabun ve su ile yıkanması önemlidir.

-Alkol bazlı el temizleyicileri kullanılması dezenfeksiyonda etkilidir.

-Virusların/bakterilerin yayılmasına neden olan göz, burun ve ağıza dokunmaktan kaçınmak önemlidir.

-Hasta olduğu taktirde; ev, işyeri veya okuldan uzak durmak ve başkalarıyla olan ilişkileri, virüsü bulaştırmamak adına sınırlandırmak gereklidir.

2.2.2 İnsan Adenovirüsleri

Adenovirüsler (AV) tipik olarak üst veya alt solunum yolları, farenks, konjunktiva veya gastrointestinal (GI) sistemde hafif infeksiyonlara neden olan DNA virüsleridir (Ison 2006; Lynch ve ark. 2011).

AV infeksiyonlarının %80'inden fazlası, humoral bağışıklığın yetersiz olmasından dolayı 4 yaşın altındaki çocuklarda görülür (Amberg ve ark. 1997; Ison 2006; Chang ve ark. 2008). İmmünsüpresif bireyler AV infeksiyonlarına karşı daha duyarlıdırlar (Chang ve ark. 2008; Moura ve ark. 2007). Bunun yanı sıra hepatit, hemorajik sistit (HC) gibi yaygın hastalıkları içeren çeşitli ek klinik belirtiler de oluşturabilirler (Lynch ve ark. 2014). AV'a karşı başlangıçtaki yüksek bağışıklık ($\geq 1:32$ titre) spesifik serotipler için önemli koruma sağlar (Kolavic-Gray 2002).

AV infeksiyonlarının oluşturduğu salgınlar sağlıklı çocuklar veya yetişkinlerde, kapalı ve kalabalık ortamlarda, evlerde, sağlık kuruluşlarında ortaya çıkabilmektedir (CDC 1998; Sanchez ve ark. 2001). Vakaların büyük çoğunluğu sadece AV olarak sınırlıdır. Fakat komplikasyonlar gelişmesi de mümkündür, çünkü klinik spektrumu geniştir. Hem immün sistemi baskın hem de immün yetmezliği olan hastalarda yayılması ve pnömoni oluşturması ölümcül sonuçlara yol açabilir (Lynch ve ark. 2014).

İnsan AV'leri ilk olarak 1953 yılında Adenoviridae ailesine ait Mastadenovirüs cinsi olarak tanımlanmıştır (Lu ve Erdman 2006; Henquell ve ark. 2009). Bu virüsler çift sarmallı, zarfsız DNA virüsleridir. Şimdiye kadar AV-A'dan G'ye kadar 7 türü tanımlanmıştır. AV'ler nötralizasyon deneyleri kullanılarak 51 serotiple sınıflandırılmıştır (Lee ve ark. 2010; Lynch ve ark. 2014). Son zamanlarda, yeni AV'ler tam genomik sekanslama ve biyoinformatik analizler kullanılarak tanımlanmıştır. Bu yeni AV'ler, tipler ve serotipler olarak değil, 52-67 arasında kalan ardışık sayılar ile belirtilirler. Bunların çoğu bilinen serotipler arasındaki intertipik rekombinasyon örneklerini temsil eder. Yeni türlerin belirlenmesinde kullanılan kriterler ve ölçütler, günümüzde küresel bir tartışmadır (Aoki ve ark. 2011; Lynch ve ark. 2014).

İnfeksiyonlar yıl boyunca ortaya çıkabilir, fakat salgınlar genellikle kış veya ilkbahar mevsimlerinde kendilerini göstermektedirler (Mitchell ve ark. 2000). Aseptomatik olarak AV'ün taşınması haftalarca veya aylarca devam edebilmektedir (Lee ve ark. 2009; Mattner ve ark. 2008). AV'ün bulaşı; aerosol halindeki damlacıkların solunması, direk konjonktival inkülasyon, fekal-oral yayılım, infekte doku veya kana

maruz kalma yollarıyla, ayrıca çevresel yüzeylerden de (çarşaf, yastık, dolap, tabanca) gerçekleşebilir (Ison 2006; Lynch ve ark. 2014). Kalabalıklaşma ve kötü hijyenik koşullar da salgınların yayılmasını kolaylaştırabilmektedir (Sánchez ve ark. 1997; Ison 2006).

Kuluçka süresi, viral serotip ve transmisyona bağlı olarak 2 ile 14 gün arasında değişir (Ison 2006). AV zarf içermediği için çok sayıda dezenfektana karşı dirençlidir. Alkol çözeltisi (%95 etanol) AV için etkili bir dezenfektandır (Mattner ve ark. 2008). AV yaklaşık olarak solunum yolu infeksiyonlarının çocuklarda %5-10, yetişkinlerde %1-7 sini oluşturmaktadır (Lee ve ark. 2010). Ateş, farenjit, boğaz ağrısı, öksürük ve konjunktivit bu infeksiyonlarda en yaygın görülen semptomlardır (Lynch ve ark. 2014).

Genel olarak, 1-5,7,21 ve 41 insan hastalıkları ile ilişkili en yaygın görülen serotiplerdir.

1971'de Amerika'da askeri birlikler için AV 4 ve 7 tiplerine karşı oral aşı geliştirilmiştir, bu aşı 25 yıldan uzun süre kullanıldıktan sonra 1999'da kullanımına son verilmiştir (Russell ve ark. 2006). 1971'de uygulanan aşılardan aynı orijinal enterik kaplı tablet formülasyonunu ve virüs suşlarını kullanarak AV 4 ve 7'ye karşı üretilen yeni oral aşılardan, Mart 2011'de FDA tarafından sadece risk altındaki askeri popülasyonlarda (17-50 yaş aralığı) kullanımı onaylanmıştır (Lynch ve ark. 2014).

2.2.3 İnsan Rhinovirüsleri

Soğuk algınlıklarının %50'sinden fazlasına RV'ler neden olmaktadır (Greenberg 2011; Jacobs ve ark. 2013). Klinik olarak soğuk algınlığı rinit ve farenjitin yanı sıra hapsirime, ses kısıklığı ve güçlü olmayan öksürüğe de neden olmaktadır (Gwaltney Jr 2002). Sağlıklı insanlarda sınırlı gelişim göstermesine rağmen, kalp akciğer hastalığı olan ya da bağışıklığı baskılanmış olan bireylerde görülen komplikasyonlarda yer alabilmektedirler. Bebekler ve küçük çocuklarda, RV'ler birçok akut otitis media ve sinüzit vakalarıyla ilişkilendirilmiştir (Greenberg 2014). Soğuk algınlığının en önemli nedenlerinden bir tanesi olup solunum yollarının daha derin bölgelerinde bulunarak, orta/şiddetli hastalıklara neden olmaktadır (Peltola ve ark. 2009; Lauinger ve ark. 2013).

RV'ler Picornaviridae ailesinin bir üyesidir. Çeşitli alt tipleri olan üç RV türü (A,B ve C) vardır. 77 adet RV-A, 26 adet RV-B ve 63 adet RV-C alt tipi tanımlanmıştır

(Lauinger ve ark 2013). Ayrıca, ikozahedral simetriye sahip, tek sarmallı, zarfsız RNA virüsleridir. Kapsidleri dört proteinden oluşur: VP1, VP2, VP3 ve VP4 (Greenberg 2014).

Bilinen tüm RV genomlarının tamamıyla sekanslanması sonuçlanmıştır ve 150'den fazla serotip bildirilmiştir (Palmenberg ve ark. 2009).

RV'ler neden oldukları üst solunum yolları infeksiyonlarında (Jacobs ve ark. 2012), göz veya buruna yerleştikten sonra, konak hücre epiteline tutunurlar. Burun epitel hücrelerinin infeksiyonu burun mukozasında ve sekresyonlarında saptanabilen nötrofillerin artmasına neden olmaktadır (Jarjour ve ark. 2000; Greenberg 2014).

Astım ve diğer kronik akciğer hastalığı olan bireylerde öksürük, solunum sıkıntısı ve hırıltılı solunum gibi alt solunum yolu semptomları görülmektedir. RV 33°C'de en iyi şekilde çoğalmasına rağmen, sıcaklığın 37°C olduğu alt solunum yolu hücrelerinde de bulunabilmektedir (Ishizuka ve ark. 2003).

Solunum yolu epitel hücrelerini yok eden influenza ve RSV virüslerinden farklı olarak, RV'ler sitopatolojik değişiklikler yapmazlar. Bununla birlikte RV, hücreler arasındaki sıkı bağlantı noktalarını ayırarak vasküler sızıntı ve mukoza salınımını arttırmaktadır. İlk olarak burun epitel hücrelerini kullanarak, RV'nin kistik fibröz transmembran(CFTR), α -ENaC, β -ENaC ve γ -ENaC'nin fonksiyonunu ve ekspresyonunu değiştirdiği kanıtlanmıştır (Kim ve ark 2012). Bu yapıların hepsi, perisilier sıvıları korumaya yardımcı olan gerekli iyon kanallarıdır. Bu bulgular, mukoza yapısının değişimi ile RV ilişkisini açıklamaya yardımcı olabilir (Lanari ve ark. 2014).

RV'ler tüm dünyada, tüm yaş gruplarında ve yıl boyunca solunum yolu hastalıklarına neden olur. Bununla birlikte RV'ler ılıman iklimlerde, sonbahar ve ilkbaharda daha yaygındırlar (Arruda ve ark. 1997).

İnfeksiyon sonrasında üretilen serotipe spesifik nötralize edici antikorlar ve sayısız serotip (>100) nedeni ile yapılacak aşı çalışmalarının, RV'lere karşı etkili olacağı düşünülmemektedir. Bununla birlikte, bir fare modeli üzerinde yapılan son çalışmalarda VP1'e karşı çapraz serotip reaktif antikorlarının geliştiği bildirilmiştir, bu da başarılı bir antikor aracılı aşı gelişiminin temelini düşündürmektedir (McLean ve ark.

2012). Gelecek çalışmaların bu ön gözlemleri doğrulaması ve genişletilmesi öngörülmektedir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astım gibi altta yatan bir hastalığı olan hastalarda, RV infeksiyonlarının alevlenmelerin ana nedenleri olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, diğer alevlenmelerde solunum yolu virüsü infeksiyonlarının yanı sıra bakteri ve viral infeksiyonlar rol oynayabilmektedir (Lauinger ve ark 2013; van den Bergh ve ark 2012). Yakın tarihli veriler, diğer iki RV türünden filogenetik olarak farklı RV-C ile infeksiyonun, RV-A veya RV-B virüslerine kıyasla daha şiddetli solunum yolu hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Lanari ve ark. 2014).

Dr. Winston Price tarafından 1956 yılında solunum yolu hastalığının bir nedeni olarak tanımlandığında, RV'nin saptanması için birkaç tanı testi geliştirilmiştir (Greenberg 2014). Sağlıklı bireylerde PCR ile yüksek algılama oranı mevcut olup, RV RNA varlığının her zaman klinik semptomlarla ilişkili olmadığına gösterilmiş olması RV ile ilişkili hastalıkların teşhisi ile ilgili bir problem yaratmıştır. Son 10 yılda, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tanı testi teknolojileri bu virüslere dayandırılan solunum yolu hastalıklarının oranını arttırmıştır (Arden ve Mackay 2009).

Günümüzde, RV RNA'nın PCR ile saptanması, RV teşhisi için altın standarttır (van den Bergh ve ark. 2012).

2.2.4. Respiratuvar sinsitiyal virüs

Respiratuvar sinsitiyal virüs (RSV), 1956'da keşfedilen Paramyxoviridae ailesinin Pneumovirüs cinsine ait bir üyesidir. Zarflı, segmentsiz, negatif polariteli, tek iplikçikli RNA virüsleridir. Zarf bir lipid tabakası ile kaplı dört proteinden oluşmaktadır. Bu proteinler: matris (M), küçük hidrofobik protein (SH), iki glikolize yüzey (G) ve füzyon proteinleri (F)'dir. G protein, infeksiyon sürecinde önemli bir rol oynamaktadır. G proteini virüsün solunum yolu epitel hücrelerine yapışmasını belirlerken, F proteini virüsün hücrelere girmesine aracılık ederek, viral RNA'nın hücre içine sokulmasını sağlamaktadır (Chanock ve ark. 1957). Yüzey proteinleri aynı zamanda infekte olan konakçı tarafından nötrleştirici antikörlerin üretilmesine aracılık etmektedir (Lanari ve ark. 2014).

Sirkülasyon halindeki RSV A ve B olmak üzere iki farklı alt tipte karşımıza çıkmaktadır. RSV sezonunda her ikisi de gözlenmekte olup A alt tipi daha şiddetli bir infeksiyon oluşturmaktadır (Martinello ve ark. 2002; Gilca ve ark. 2006). Bu alt tipler kendi aralarında %35 glikoprotein homolojisi gösterirler. G proteinlerinde oluşan varyasyonlar A ve B alt tipleri arasındaki ve alt tiplerin kendi içlerindeki antijenik farklılıklarını belirlemektedir (Johnson ve ark. 2004). F proteinine karşı oluşan antikorlar her iki alt tipi de nötralize edebilir, bu da aktif ve pasif bağışıklık için önemlidir. G proteinine karşı oluşan nötralize edici antikorlar ise alt tipe spesifiktir (Lanari ve ark. 2014).

RSV infeksiyonları dünya çapında görülmekte olup, salgınlardaki farklılıkları belirleyen çevresel faktörlerle ilgili bazı farklılıklar bulunmaktadır. Virüsün aktivitesini ve bulaşmasını düzenleyen farklı meteorolojik faktörlerden dolayı, ılıman hava koşullarında kış mevsimi boyunca zirve yapar ve soğuk iklimlerde de aralıksız devam eder (Lanari ve ark. 2014). Pek çok araştırmacı RSV epidemileri ile meteorolojik faktörler arasında bağıl nem ve minimum sıcaklığa bağlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (Meerhoff ve ark. 2009; Noyola ve Mandeville 2008; Vandini ve ark. 2013). Soğuk iklim, insanlara solunum yolu infeksiyonlarının bulaşmasını kolaylaştırmaktadır. Minimum sıcaklığın 2-6°C, bağıl nemin ise %45-65 olduğu dönemler solunum sekresyonlarında RSV'nin daha güçlü bulunduğu dönemlerdir.

RSV infeksiyonu, virüs, konukçu (yaş, birlikte bulunduğu solunum bozuklukları, immünolojik faktörler) ve çevreye göre farklı klinik özelliklere sahip olabilir.

RSV infeksiyonunun klinik bulguları üst ve alt solunum yolu infeksiyonlarını içerir. RSV en sık öksürük ve bazen ateş ile birlikte seyreden bir üst solunum yolu infeksiyonu olan rinit olarak gözlenir. Üst solunum yolu bulguları, genellikle alt solunum yollarından birkaç gün önce gözlenebilmektedir. Sağlıklı erişkinlerde üst solunum yolu semptomlarına neden olurken, bağışıklığı baskılanmış bireylerde, yaşlılarda ve 2 yaşından küçük bebeklerde şiddetli alt solunum yolu infeksiyonlarına da neden olmaktadır (Lanari ve ark. 2014).

RSV tipik olarak virüsle temastan 4-6 gün sonra ateş (%75), burun tıkanıklığı, öksürük (%98), taşipne, solunum güçlüğü (%73), hırıltı (%65) gibi semptomlar ile alt solunum yolu infeksiyonlarına neden olurlar (Hall ve ark. 2009; Simoes 1999). Bu

klirik durum 2 yaşından büyük çocuklarda ve erişkinlerde daha sık görülürken, 2 yaş altı bebeklerde RSV sıklıkla direk alt solunum yolu infeksiyonu ile ortaya çıkmaktadır (Lanari ve ark. 2014). Bebeklerde uykusuzluk, sinirlilik, iştahsızlık gibi yan etkiler de gösterebilmektedir. RSV infeksiyonlarının şiddeti hafif semptomlardan, ağıır solunum yetmezliğıne kadar çeşitli şekillerde seyredabilmektedir (Lanari ve ark. 2014).

İnfeksiyonun şiddeti çevresel ve sosyal faktörlerle ilgilidir. Bu faktörler; RSV sezonunun başlangıcının <3-6 aylık döneme denk gelmesi, pasif sigara içimi, bakım evi/huzuevi/hastane gibi ortamlarda konaklama, trafik kaynaklı hava kirliliğıne maruz kalma gibi çevresel etkenlerdir. Bu etkenler şiddetli RSV bronşiolit riskini artırmaktadır (American Academy of Pediatrics 2009; Karr ve ark. 2009).

Viral solunum yolu infeksiyonları genellikle hastanın klinik öyküsü ve fiziki muayene ile klinisyenler tarafından teşhis edilir. Laboratuvar ve radyolojik çalışmaların rutin olarak kullanılması önerilmemekle birlikte, komplikasyonların varlığıının belirlenmesi veya ayırıcı tanıda yararlıdır (Lanari ve ark. 2014).

Solunum yolu infeksiyonu etiyolojisinin virüs taraması ile tanımlanması, infeksiyon kontrol prosedürlerinin iyileştirilmesi, hastane içi infeksiyonların önlenmesi ve epidemiyolojik çalışmaların yapılması için yararlıdır (American Academy of Pediatrics 2006).

RSV patojene özgü olmayan semptom ve bulgularla ortaya çıkar ve bu bulgular RSV ile ilişkili solunum yolu infeksiyonu ile RSV'ye bağılı olmayan solunum yolu infeksiyonu arasındaki farkları ayırt etmede yetersizdir. Bu nedenle, tanı, yalnızca farklı mikrobiyolojik analizlerle gerçekleştirilen solunum salgılarındaki virüsün saptanması ile yapılabilmektedir (Lanari ve ark. 2014).

Çocuklarda ve erişkinlerde akut solunum yolu infeksiyonu esnasında RSV'nin solunum sekresyonlarında tanımlanması için çeşitli güncel laboratuvar yöntemleri kullanılmaktadır. Genellikle, virüs konsantrasyonu çocuklarda yaşlılardan ve bağışıklığı zayıf olan diğerkonukulardan çok sayıda ve daha yüksektir (Henrickson ve Hall 2007).

Teşhis yöntemleri olarak ; hücre kültürü (geleneksel viral kültür ve kabuk-vial deneyi), seroloji, elektron mikroskobu ile, direkt ve dolaylı immünofloresan antikor testleri, enzim bağılı immnoassayler ve PCR tercih edilmektedir (Henrickson ve ark.

2007; Pérez-Ruiz ve ark. 2012). Deneylerin duyarlılığı ve özgünlüğü; numunenin kalitesi, taşıma koşulları, reaktifler, bireysel teknisyen deneyimi, laboratuvar standardizasyonu, belirli popülasyonların (örneğin pediyatrik popülasyonlar veya yaşlılar) özellikleri, yılın periyodu ve toplumdaki antijen prevalansı gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Her yöntem, kullanımını etkileyen belirli avantajlar ve dezavantajlar ile karakterize edilmektedir (Lanari ve ark. 2014).

Tedavi, patojen için spesifik değildir ancak diğer patojenlerin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonları için ortaktır (Lanari ve ark. 2014).

RSV enfeksiyonunun kontrolü temel olarak monoklonal antikorların uygulanması yoluyla viral yayılımı ve spesifik profilaksiyi azaltmayı amaçlayan çevresel korumaya dayanmaktadır.

İnfeksiyonun hem poliklinik hem de hastanede yatan hastalardaki yayılımı; el yıkama, hastanede bulunan pozitif olguların izolasyonu ve eldiven, maske, koruyucu kıyafet kullanımı ile kontrol edilebilir. Bu koruyucu materyaller, özellikle RSV enfeksiyon riski yüksek olan hastalarla temasta bulunan tüm sağlık personeli tarafından kullanılmalıdır.

RSV için aşı geliştirme çalışmaları günümüzde devam etmektedir (Lanari ve ark. 2014).

2.2.5 Enterovirüs

İnsan enterovirüsleri arasında 1-3 poliovirüsler, echovirüsler (31 serotip), coxsackie virüsler bulunmaktadır. Birçok coxsackievirüs ve echovirüs hafif üst solunum yolu hastalıklarına veya bazen şiddetli alt solunum yolu hastalıklarına neden olmaktadır (Myint ve Taylor-Robinson 2012). Enterovirüsler temel olarak A ve B olmak üzere iki ana gruba ayrılmışlardır. Her grup içerisinde birçok farklı serotipi bulundurmaktadır. Birçok enterovirüs akut solunum yolu hastalıklarına ve gastrointestinal rahatsızlıklara sebebiyet vermektedir. Yapısal ve biyolojik olarak insan rhinovirüsleri ile birçok benzerlik göstermektedirler.

İnsanlar enterovirüs grubu üyeleri için bilinen tek konakçı kaynağıdır. Ve insandan insana birincil bulaş mekanizması yakın temastır. Neredeyse tüm enterovirüsler semptomatik ve asemptomatik enfeksiyonlu bireylerin orofarinks ve bağırsaklarından izole edilebilmektedir. Diğer solunum yolu virüslerinde olduğu gibi,

enfeksiyon üst solunum yollarında gerçekleştiği zaman bulaşmanın ana kaynağı öksürük/hapşırık vasıtasıyla havaya yayılan damlacık ve aerosollerdir (Enterik enfeksiyonlarda fekal-oral yayılım da önemlidir).

Enterovirüsler herhangi bir bölgeye özgü değildir, tüm dünyada görülürler (Myint ve Taylor-Robinson 2012). Tropik bölgelerde yıl boyunca gözlenirler. Ilıman iklime sahip bölgelerde ise yaz sonu ve sonbaharın ilk dönemleri en çok gözlemlendiği zaman dilimleridir (Moore 1982).

Enteroviral enfeksiyonların düşük sosyal sınıflar arasında ve zayıf hijyen koşullarında daha yaygın oldukları bilinmektedir. En çok bildirilen enteroviral enfeksiyonlar çocuklarda gözlenmektedir. Bu enfeksiyonların %56'sı 10 yaş altı çocuklarda, %26'sı ise 1 yaş altı çocuklarda gözlenmektedir (Moore 1982).

Enterovirüslerle ilişkili olan solunum yolu hastalıkları genellikle diğer solunum yolu virüslerinin oluşturdukları enfeksiyonların semptomları ile benzerdir ve ayırt edilemez. Ayrıca pnömoni ve bronşiyolit vakaları ile de karıştırılabilmektedirler (Schieble ve ark. 1967).

Amerika'da 1976-1979 arası enteroviral vakaların incelenmesi sonucu enterovirüs tanısı konulan hastaların %35'inde menenjit, %21'inde diğer solunum yolu hastalıkları, %11'inde ensefalitli vakalar, %6'sında ise non-spesifik ateşli hasta vakaları bulunduğu yapılan deneyler ile gözler önüne serilmiştir (Moore 1982).

2.2.6 Human bocavirüs

İnsan bocavirüsü (HBoV), ilk kez Tobias Allander ve Stockholm Karolinska Enstitüsü çalışanları tarafından 2005 yılında keşfedilmiştir (Allander ve ark 2005). Keşif esnasında, Parvoviridae ailesi içerisinde, Parvovirinae alt ailesi, bocavirüs cinsi olarak gruplandırılmıştır. Bu sınıflandırma, ilk olarak stockholm suşu 1 ve 2 için, HBoV-ST1 ve HBoV-ST2 olarak adlandırılan 2 prototip suşunun analizlerine dayanmaktadır (Allander ve ark. 2005).

Sekans uzunluğu 5217 ve 5399 baz arasında alttipe bağlı olarak değişmektedir (Schildgen ve ark. 2012). Viral genom yaklaşık 25 nm çapında, lineer tek sarmallı negatif DNA'dan oluşmaktadır, ayrıca bu virüsler ikozahedral kapsidli ve zarfsızlardır (Briau ve ark. 2007; Gurda ve ark. 2010; Mitui ve ark. 2012; Bohmer ve ark. 2009).

Genom organizasyonu parvovirinae alt ailesinin diğer üyelerininkine benzemektedir, bu nedenle filogenезin yanı sıra parvovirüslerin tipik ortak özelliği olan geniş, SOL open reading frame (ORF) denilen diziler, yapısal olmayan NS1 proteinini kodlamaktadırlar. NS1, viral yaşam döngüsü replikasyonu sırasında DNA çoğalması, hücre döngüsünün durdurulması ve gen transaktivasyonunda olmak üzere çok işlevsel bir enzim olarak görev yapmaktadır (Christensen ve ark. 1995; Cotmore ve ark. 1995; Cotmore ve ark. 2007).

2.2.7 Human Coronavirüs

Coronavirüsler, coronaviridae familyasında, nidovirales takımı içerisinde bulunan tek sarmallı, en büyük pozitif polariteli (yani mRNA ile aynı) ve segmentsiz RNA'ya sahip virüslerdir (Wevers ve van der Hoek 2009; Perlman ve Netland 2009). Viral partiküller genellikle 120-160 nm çapındadır. Poliadenile genomik RNA 27-31 kb'lık bir ortalama uzunluk ile sınırlandırılmıştır (van der Hoek ve ark. 2004)

Virionlar, viral RNA ve zarf (E), membran (M), spike (S) proteinlerinden oluşan viral membranla çevrilmiş nükleokapsid (N) proteinlerinin çoklu kopyaları tarafından oluşturulurlar. S proteinleri ağırlıklı olarak glikolize edilmiş olup, bu özellik enfeksiyonun oluşması ve korunması için gereklidir (Wevers ve van der Hoek 2009).

Coronavirüsler alfa-CoV, beta-Cov, gama-CoV, delta-CoV olmak üzere 4 gruba ayrılırlar. İnsanlarda enfeksiyona yol açan coronavirüsler HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1'dir. Coronavirüs 229E ve NL63 alfa coronavirüsler içinde yer alırken, OC43, HKU1, SARS-CoV ve MERS-CoV beta coronavirüsler içinde yer almaktadır (Ulaşlı 2013).

İnsanlarda coronavirüs enfeksiyonları solunum yolu ve gastrointestinal sistemde ortaya çıkarlar ve çoğunlukla hafif, kendiliğinden iyileşen hastalıklar halinde seyrederek fakat nadir olarak ağır solunum yetmezliği şeklinde de kendilerini gösterebilirler (İnal 2016). Solunum yolları enfeksiyoları dünya çapında 5 yaş altındaki çocuklarda gerçekleşen ölümlerin ilk üç nedeni arasında yer almaktadır ve HCoV'lerin bu enfeksiyonların %10'unda rol oynadığı öne sürülmektedir (Abdul-Rasool ve Fielding 2010).

Coronavirüsler için aşı geliştirme çalışmaları günümüzde devam etmektedir. İnaktif ve sub-unit coronavirüs aşılı in-vitro olarak geliştirilmiş ve bazı testler in-vivo

olarak da çalışılmıştır. Fakat klinik araştırmalara başlanmadan önce güvenlik ve etkinlik sağlamak için daha fazla in-vitro ve in-vivo çalışmaların yapılması gereklidir (Bolles ve ark. 2011; Zheng ve ark. 2008; Tsunetsugu-Yokota 2008; Du ve ark. 2011).

2.2.8 Human Metapneumovirüs

Insan metapneumovirüs (HMPV)' ü, insanlarda üst ve alt solunum yolu hastalıklarına neden olan Paramyxoviridae ailesinin bir üyesidir. 2001'de araştırmacılar tarafından solunum yolu hastalığı olan 28 Hollandalı çocuğun nazofarengeal aspiratlarından bu virüs keşfedilmiştir (Van den Hoogen ve ark. 2001).

Elektron mikroskobu altında, virüs filamentöz, pleomorfik ve küresel parçacıklar şeklinde görülmektedir. Nükleokapsid çapı yaklaşık olarak 17nm'dir. Parçacıkların boyutu değişken olmakla birlikte küresel parçacıklar ortalama 209 nm, filamentöz parçacıklar ise yaklaşık 282 X 62 nm'dir (Peret ve ark. 2002).

Görüntülere, virolojik verilere ve genom organizasyonuna dayanarak, bu virüs Pneumovirinae alt familyasında, pneumovirüs cinsi içerisinde sınıflandırılmıştır (Van den Hoogen ve ark. 2001).

Human metapnömovirüs zarflı, tek zincirli, negatif polariteli, segmentsiz RNA genomuna sahiptir. HMPV'n RNA'sı; N (nükleokapsit), P (fosfoprotein), M (matrix), F (fusion), M2 (seconder matrix), SH (small hidrofobik), G (glikoprotein), L (large polimeraz) genlerinden oluşmaktadır (Conzelmann 1998).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, HMPV enfeksiyonu insidansını yıllara ve bölgelere göre değişmekle birlikte; %5 ile %20 aralığında göstermektedir. Çocuklarda, HMPV insidansı influenza ve parainfluenza 3 ile karşılaştırılabilir derecede yüksektir (Edwards ve ark. 2013). Bazen HMPV enfeksiyonları pediatrik akut solunum yolu enfeksiyonlarının birincil viral nedeni olan RSV'yi geçmektedir (Kim ve Lee 2005; Hara ve ark. 2008).

Virüs yıl boyunca yaygın olarak gözlenmektedir. Ilıman iklimlerde en yüksek insidans oranları Aralık ve Nisan ayları arasındaki sürede görülmektedir. Enfeksiyon oranları Mart ve Nisan aylarında, genellikle RSV mevsiminden sonra zirveye tırmanır (Williams ve ark. 2004; Mizuta ve ark. 2013; Choi ve ark. 2006; Williams ve ark. 2006). Tropikal iklimlerde baskın mevsim ilkbahar-yaz olmaktadır (Peiris ve ark. 2003).

2.2.9 Parainfluenza virüs

İnsan parainfluenza virüsleri (PIV'ler), Mononegavirales takımında yer alan, paramyxoviridae ailesi üyeleridir. Paramyxoviridae ailesi ayrıca Pneumovirinae ve Paramyxovirinae olmak üzere iki alt aileye ayrılmaktadır. PIV'ler Paramyxovirinae alt ailesinin üyesidir ve insanlarda hastalık yapan 4 türe sahiptir; PIV-1, PIV-2, PIV-3, PIV-4.

PIV-1 ve -3 respirovirüs cinsinin, PIV-2 ve 4 ise rubulavirüs cinsinin üyeleridir. PIV'ler paramyxoviridae ailesinin tüm üyeleri gibi segmentsiz, tek sarmallı RNA genomu içermektedirler (Beck ve Henrickson 2014).

PIV'ler ilk olarak 1950'lerde tanımlanmıştır. PIV-1, -2 ve -3'ün ilk olarak alt solunum yolu hastalığı olan bebek ve küçük çocuklardan, PIV-4 ise üst solunum yolu hastalığı olan genç erişkinlerden izole edilmiştir (Chanock, Rowe ve ark. 1958; Chanock, Cook ve ark. 1958; Chanock 1956).

Bu virüsler hücre kültürü yöntemi ve kırmızı kan hücrelerinin hemadsorbsiyonu yoluyla izole edilmiştir. Embriyonlanmış tavuk yumurtalarında zayıf olarak büyümeleri ve farklı antijen profilleri ile influenza virüslerinden ayırt edilmişlerdir. Her ne kadar PIV'lerin her biri ile ilişkili kesin semptomlar, konukçu çeşitliliği ve mevsimsel baskınlık farklıysa da, bu virüslerin birçok yapısal ve biyolojik özellikleri aynıdır ve hepsi solunum yolu hastalıkları ile ilişkilidir (Beck ve Henrickson 2014).

Parainfluenza virüsleri 150-250 nm boylarında zarflı virionlardır (Howe ve Morgan 1967; Chanock ve Murphy 2001). PIV genomları yaklaşık 15000 nükleotid içerir ve tüm PIV'ler; 3'-Nükleokapsid (N)- Fosfoprotein (P)- Membran(M)- Füzyon glikoproteini (F)- Hemagglutinin glikoprotein (HN)- Polimeraz(L)-5' genlerinden en az altısını içerir; (Tashiro ve Homma 1985). Bu proteinlerin benzer işlevleri vardır PIV-2 ve -4'de bulunan P proteini (50kDa) ile PIV-1 ve -3'de bulunan P proteini (85kDa) hariç, birbirleri ile benzer boyuttadırlar (Sánchez ve Banerjee 1985; Komada ve ark. 1989).

Bu altı ortak proteine ek olarak PIV'ler ayrıca V,D,W,I,X,C ve SH yardımcı proteinlerinden bir veya daha fazlasını da içerebilirler (Beck ve Henrickson 2014).

Nükleokapsid proteini (N veya NP olarak kısaltılabilir) 59 ile 557 aminoasit uzunluğu (66-70kDa) arasında değişir ve PIV'ler arasında oldukça korunmaktadırlar. N

proteini, genomik ve antijenik PIV RNA'larını kapsar ve her bir N proteini altı nükleotid ile etkileşmektedir (Chanock ve Murphy 2001).

Sıcaklık, nem, pH gibi birçok çevre faktörü PIV'lerin hayatta kalması üzerine önemli bir etkiye sahiptir. Sıcaklık, PIV sağ kalımı söz konusu olduğunda en etkili çevre faktörlerinden birisidir. Sıcaklık 37°C'nin üzerine çıktığında PIV'ün hayatta kalma oranı hızla azalmaktadır. 50°C'de ise neredeyse tüm PIV 15 dakika içerisinde etkisiz hale gelmektedir (Zielinska-Jenczylik 1972). PIV'ler özellikle -70°C'de donmuş soğuk hava koşullarında en kararlı durumdadır. Bu donma PIV üzerinde zararlı bir etkiye neden olabilmektedir. Bununla birlikte az miktarda virüs bu koşullarda, uzunca bir süre yaşayabilmektedir (Zielinska-Jenczylik 1972; Parkinson ve ark. 1980). Çalışmalar, PIV-1'in -70°C derin dondurucuda 25 yıl kadar saklanabileceğini göstermiştir (Henrickson 2003). Sığır serum albümini, yağsız süt ve tavuk serumu gibi protein içerikli maddelerin eklenmesi dondurucuda PIV'lerin stabilitesini daha da artırabilir (Zielinska-Jenczylik 1972; Hurrell 1967).

PIV enfeksiyonu, düşük pH, düşük nem gibi koşullarda hızla düşmektedir (Hambling 1964; Miller ve ark. 1964; Ansari ve ark. 1991; Brady ve ark. 1990; Hamparian ve ark. 1963).

PIV'ler doğal ve laboratuvar koşulları altında çok çeşitli hayvanları infekte edebilmektedirler. Hamsterlar, kobaylar ve güvercinler de dahil olmak üzere küçük memelilerde 4 PIV tipi için de asemptomatik enfeksiyonlar gösterilmiştir (Canchola ve ark. 1965; Johnson ve Green 1973; Mascoli ve ark. 1976; Ray ve ark. 1990).

Bununla birlikte şempanzeler, makaklar, sincaplar, baykuşlar, patas maymunları ve rhesus maymunlarında bir veya daha fazla PIV'ye ait asemptomatik enfeksiyonlar görülmüştür (Komada ve ark. 1989; Spriggs ve ark. 1988; Coelingh ve ark. 1990).

PIV'ün oluşturduğu insan dışı enfeksiyonların çoğu asemptomatik iken, bu virüsler yenidoğan dağ gelinciklerinde ölümcül hastalıklara neden olabilir, klinik bulgular asemptomatik olmasına rağmen sıçan ve hamsterlarda önemli solunum yolu patolojilerine neden olabilmektedirler (Mascoli ve ark. 1976; Porter ve ark. 1991; Kimmel ve ark. 1982).

Son olarak, yalnızca marmosetlerde, PIV-3 ve Sendai virüsü bulaştığında semptomatik üst solunum yolu enfeksiyonunun gelişmiş olması, insan PIV

infeksiyonları için marmosetlerin iyi bir model olabileceğini göstermektedir (Flecknell ve ark. 1983; Hawthorne ve ark. 1982).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Konunun Önemi Çalışmanın Amacı ve Bilimsel Dayanağı

2016-2017 grip sezonunda İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik ve polikliniklerinde viral solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı konulan hastalardan alınan nazal/nazofarengeal sürüntü örneklerinin multipleks real-time PCR yöntemi ile influenza virüsleri (influenza A H1N1, H3N2 ve influenza B) ve diğer solunum yolu virüsleri olan rhinovirüs, coronavirüs (NL63, 229E, OC43, HKU1), bocavirüs, respiratory syncytial virüs A/B, parainfluenza (1,2,3,4), human metapneumovirüs A/B, adenovirüs, enterovirüs açısından incelenmesi ve inceleme sonucunda tespit edilen viral solunum yolu enfeksiyonlarında influenza olgularının sıklığı ve influenza' nın diğer solunum yolu virüsleri arasındaki yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

3.2 Materyal Metod

3.2.1 Çalışma Grubu

Bu çalışma 2016-2017 grip sezonunda, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi influenza laboratuvarı'nda tanı konulan influenza ve diğer solunum yolu virüs vakalarını kapsamaktadır.

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik ve polikliniklerinde viral enfeksiyon ön tanısı konulan hastalar dahil edilmiştir.

3.2.2 Kullanılan Araç ve Gereçler

I. Virocult transport besiyeri (Medical Wire Equipment CO, Ref No: MW 950S, İngiltere)

II. Kriyotüp (Corning criogenic vial 2.0 ml, Ref No: CLS430659 SIGMA, İngiltere)

III. Ekstraksiyon kiti : EZ1 Virüs Mini Kit V 2.0 (QIAGEN, Almanya)

IV. Ekstraksiyon cihazı : EZ1 Advanced XL (QIAGEN, Japonya)

V. RT-PCR kiti : FTD Respiratory pathogens 21 (fast-tract DIAGNOSTICS, Lüksemburg)

VI. RT- PCR cihazı: RotorGene 3000 (QIAGEN, Avustralya)

3.2.3 Çalışma Periyodu

01.06.2016- 30.05.2017 Grip Sezonu

3.2.4 Örneklerin Toplanması, Muhafazası ve Laboratuvara Gönderilmesi

İlgili hekimler, viral enfeksiyon şüphesi olan hastalardan sürüntü örneklerinin toplanması, bu örneklerin muhafazası ve Influenza Laboratuvarı'na gönderilmesi süreçlerinden sorumlu olmuştur.

Hastalardan nazofarengeal/farengeal sürüntü, laboratuvar tarafından temin edilen, soğuk zincire gereksinimi ortadan kaldıran Virocult (Medical Wire Equipment CO, Ref No: MW 950S, İngiltere) transport besiyeri içerisine alınarak, viral transport aynı gün içerisinde Influenza Laboratuvarı'na ulaştırılmıştır.

3.2.5 Örneklerin Analizi

Laboratuvarda örneklerin uygunluğu ve gerekli kayıt işlemleri yapıldıktan sonra çalışmaya hazır hale getirilmiştir. Virocult, laminar kabin içerisine alındıktan sonra yaklaşık olarak 2 ml ekim besiyeri ile muamele edilmiştir ve ardından vortekslenmiştir. Vorteksleme işlemi ile Virocult içerisindeki örneğin, besiyerine geçişi sağlanmıştır. Bu işlemlerin ardından transport içerisindeki örnek-besiyeri homojenatı kriyotüpe (Corning criogenic vial 2.0 ml, Ref No: CLS430659 SIGMA, İngiltere) aktarılmıştır.

İki gün içerisinde çalışılması planlanan örnekler +4°C'de saklanırken, daha uzun süre bekletilecek örnekler ise -20°C veya -80°C'de saklanmıştır.

Viral RNA ekstraksiyonu için EZ1 Virüs Mini Kit V 2.0 (QIAGEN, Ref No: 955134, Almanya) kullanılmıştır. Ekstraksiyon işlemi üretici firmanın talimatları doğrultusunda EZ1 Advanced XL (QIAGEN, Japonya) cihazında yapılmıştır.

Real-time PCR aşaması CDC protokolüne uygun olarak düzenlenmiştir. Çalışmada kullanılacak olan primer - prob dizileri ve pozitif kontroller DSÖ'den temin edilmiştir. Amplifikasyon işlemi, "Real Time ready RNA Virüs Master" (Roche, Ref No: 05619416001, Almanya) enzim karışımı kullanılarak LightCycler 480 II (Roche, Almanya) cihazında gerçekleştirilmiştir.

Her bir örnek için 8.6 µl moleküler su, 0.5 µl primer, 1 µl probe, 0.4 µl enzim, 4 µl reaksiyon buffer olarak hazırlanan toplam 15 µl karışım üzerine 5 µl RNA izolatu eklenmiştir. Amplifikasyon koşulları; 50 °C'de 8 dakika, 95 °C'de 30 sn, (95 °C'de 0.1

sn + 55 °C’de 20 sn + 72 °C’de 0.1 sn) X 45 döngü ve 40 °C’de 30sn soğutma olacak şekilde ayarlanmıştır. Sonuçlar LightCycler 480 II cihazındaki amplifikasyon görüntüleri değerlendirilerek verilmiştir.

Daha sonra influenza ve diğer solunum yolu virüslerinin tanısını yapmak üzere FTD respiratory pathogens 21 (fast-tract DIAGNOSTICS, Lüksemburg) kiti kullanılarak RotorGene 3000 (QIAGEN, Avustralya) cihazında multipleks real-time PCR yöntemi uygulanmıştır.

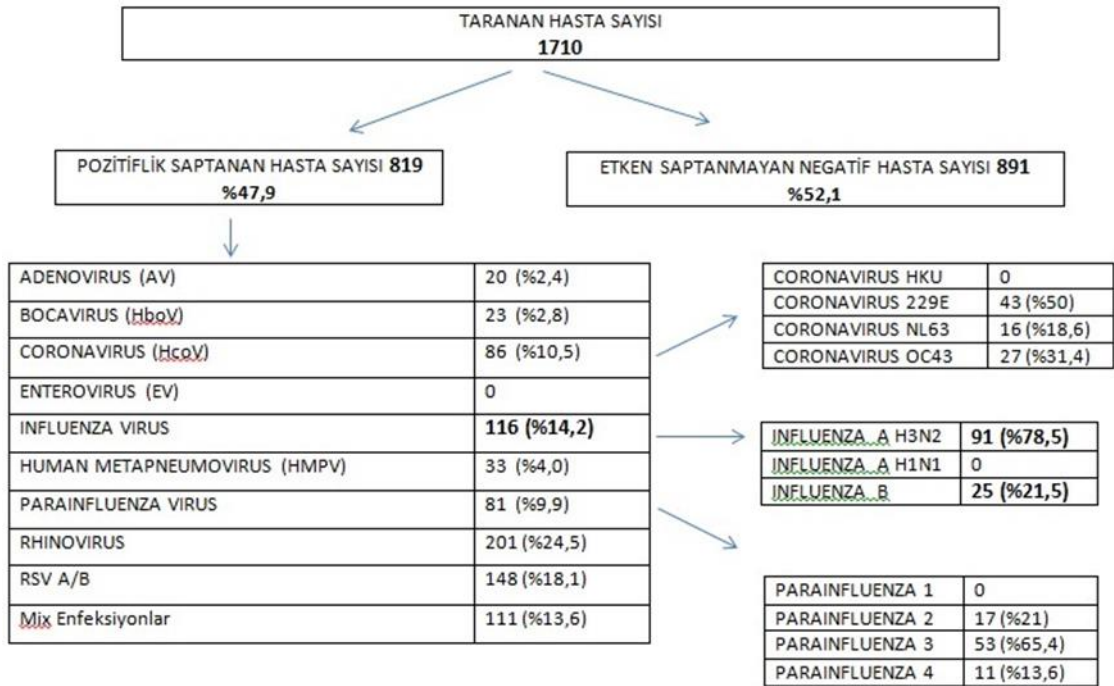


4. BULGULAR

Influenza benzeri hastalık şüphesi ile 1710 hastadan alınan sürüntü örneklerinden oluşan bu tez çalışmasında %47,9 (819) vakanın en az bir virüs ile infekte edildiği tespit edilmiştir. 819 pozitif olgunun 116'sı (%14,2) influenza virüs açısından pozitif olarak değerlendirilmiştir. 92 influenza A H3N2, 25 influenza B gözlenmiştir. Influenza A H1N1'e ise rastlanmamıştır (Tablo 1).

Çalışmada karşılaşılan diğer solunum yolu patojenleri ise pozitif numunelerin %72,2'sini oluşturmaktadır, ayrıca %13,6 oranında da miks infeksiyon tespit edilmiştir.

Tablo 1: Saptanan viral etkenler

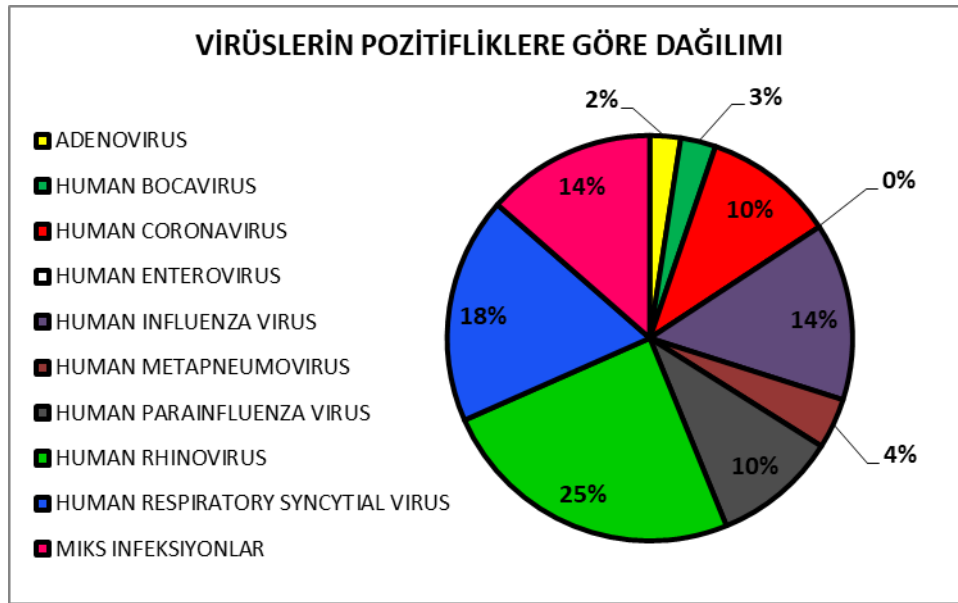


En sık karşılaşılan virüs etkenleri sırası ile rhinovirus (%24.5), RSV A/B (%18.1), influenza virüs (%14.2), HCoV (%10.5), parainfluenza virüs (%9.9), HMPV (%4.0), HBoV (%2.8), HAdV (%2.4) olarak tespit edilmiştir (Tablo1).

Saptanan HCoV türlerinin, tespit edilen coronavirüs cinsleri arasında görülme yüzdelerine göre sıralaması; coronavirüs 229E (%50), coronavirüs NL63 (%18.6), coronavirüs OC43 (%31.4) şeklindedir (Tablo1).

Saptanan parainfluenza virüs türlerinin, tespit edilen parainfluenza virüs cinsleri arasında görülme yüzdelerine göre sıralaması ise; parainfluenza 3 (%65.4), parainfluenza 2 (%21), parainfluenza 4 (%13.6) şeklindedir (Tablo1).

Şekil 1: Virüslerin pozitifliklere göre dağılımı



Çalışmada en sık karşılaşılan virus etkeni rhinovirüs (%25) olmuştur. Onu takiben; rsv A/B, influenza virus, coronavirus, parainfluenza virus de yüksek oranlarda tespit edilmiştir (şekil1).

Miks enfeksiyonlar

Tüm enfeksiyonların %13,6'sını oluşturan miks enfeksiyonlar içerisinde de en sık görülen etken rhinovirüs olarak tespit edilmiştir (%25). Rhinovirus ve rsv A/B ise miks enfeksiyonlar içerisinde birarada en sık görülen (%14,4) virus etkenleri olmuşlardır. Onu takip eden diğer ikili virüs grupları ise; rhinovirüs & adenovirüs, rhinovirüs & enterovirüs, rhinovirüs & coronavirüs gibi, rhinovirüs kombinasyonlarının oluşturduğu miks enfeksiyonlar olmuşlardır (Tablo 2).

Tablo 2: Miks infeksiyonları oluşturan etkenler

Miks Enfeksiyonlar

111 Miks infeksiyonu oluşturan etken virüsler: (228 tane etken)

ADENOVIRUS (AV)	18 (%7,9)
HUMANBOCAVIRUS (HBoV)	16 (%7)
CORONAVIRUS	44 (%19,3)
ENTEROVIRUS	8 (%3,5)
INFLUENZA VIRUS	15 (%6,6)
HUMAN METAPNEUMOVIRUS (HMPV)	10 (%4,4)
PARAINFLUENZA VIRUS	16 (%7)
RHINOVIRUS	57 (%25)
RSV A/B	44 (%19,3)

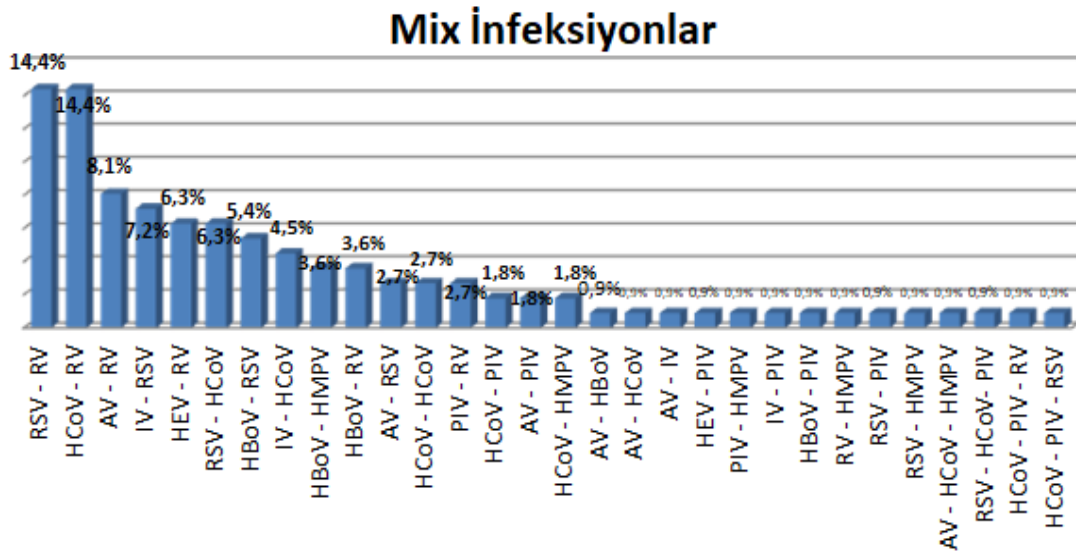
CORONAVIRUS HKU	2
CORONAVIRUS 229E	19
CORONAVIRUS NL63	9
CORONAVIRUS OC43	14

INFLUENZA A H3N2	10
INFLUENZA A H1N1	0
INFLUENZA B	5

PARAINFLUENZA 1	0
PARAINFLUENZA 2	4
PARAINFLUENZA 3	7
PARAINFLUENZA 4	5

Bu veriler bize rhinovirüsün bulunduğu konakçı hücrenin diğer başka virüslerle ikinci bir infeksiyon oluşturma riskinin diğerlerine göre daha yüksek olduğunu gösterir. Karşılaşılan miks infeksiyon çeşitleri yüzdeleri ile birlikte şekil 2’de gösterilmiştir.

Şekil 2: Miks infeksiyon çeşitleri



Miks infeksiyonların 77 (%69,37)'sini 5 yaş altında bulunan hastaların, diğer miks infeksiyonların ise %10,81'ini 6-17 yaş grubu, %13,51'ini 18-49 yaş grubu, %1,80'ini 50-64 yaş grubu, %4,50'sini 65 yaş üzeri yaş grubundaki hastaların oluşturduğu tespit edilmiştir.

Yaşlara göre dağılım

Çalışmaya katılan hastalar 0-5 yaş, 6-17 yaş, 18-49 yaş, 50-64 yaş, 65 yaş ve üzeri olmak üzere 5 grup altında sınıflandırılmıştır (Tablo 3). Buna göre pozitif ya da negatif olmasına bakılmaksızın, çalışmaya katılan hastaların %54,70'i 0-5 yaş grubunda bulunmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışmaya katılan hastaların yaşlara göre dağılımı

HASTA YAŞ GRUPLARI	0-5	6-17	18-49	50-64	65>
HASTA SAYISI	936	267	272	129	106
YÜZDE	54,70%	15,60%	15,90%	7,50%	6,20%

En az bir etken açısından pozitif olarak değerlendirilen hastaların yaş gruplarına göre dağılımı yapıldığında 0-5 yaş grubu hastaların %62,1 oran ile en yüksek oranda etken saptanan kesim olduğu tespit edilmiştir (tablo 4).

Tablo 4: Pozitiflik saptanan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

HASTA YAŞ GRUPLARI	0-5	6-17	18-49	50-64	65>
POZİTİFLİK SAPTANAN HASTA SAYISI	509	96	127	43	44
YÜZDE	62,1%	11,7%	15,5%	5,3%	5,4%

Tablo 5: Pozitiflik saptanan hastaların yaş gruplarına göre detaylı dağılımı

HASTA YAŞ GRUPLARI	0-5	6 - 17	18-49	50-64	65>
HUMAN RHINOVIRUS (HRV)	70,1%	14,9%	8,5%	3,5%	3,0%
HUMAN RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV A/B)	72,3%	9,4%	10,9%	2,7%	4,7%
HUMAN INFLUENZA VIRUS	27,6%	12,9%	31,0%	15,5%	12,9%
MIKS ENFEKSİYONLAR	69,4%	10,8%	13,5%	1,8%	4,5%
HUMAN CORONAVIRUS (HCoV)	46,5%	11,6%	30,2%	5,8%	5,8%
HUMAN PARAINFLUENZA VIRUS (HPIV)	66,7%	9,9%	12,3%	6,2%	4,9%
HUMAN METAPNEUMOVIRUS (HMPV)	75,8%	6,1%	9,1%	6,1%	3,0%
HUMAN BOCAVIRUS (HBoV)	87,0%	4,3%	4,3%	0,0%	4,3%
HUMAN ADENOVIRUS (HAdV)	65,0%	20,0%	15,0%	0,0%	0,0%
HUMAN ENTEROVIRUS (HEV)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Influenza virus haricindeki diğer tüm virüslerin en sık 0-5 yaş grubu aralığında meydana geldiği gözlenmektedir. Bu verilere dayanarak 2016-2017 sezonunda en çok 0-5 yaş grubundaki hastaların etkilendiği söylenebilir. Bu sezonda influenza virus ise en sık 18-49 yaş aralığında gözlenmiştir (Tablo 5).

Cinsiyete göre dağılım

En az bir virüs açısından pozitiflik saptanan hastaların %54,4'ü erkek, %43,6'sı kadındır (Tablo 6).

Tablo 6: Pozitiflik saptanan hastaların cinsiyetlere göre dağılımı

CİNSİYET	SAYI	YÜZDE
ERKEK	462	56,4%
KADIN	357	43,6%

Saptanan virüslerin cinsiyetlere göre dağılımları incelendiğinde, HBoV'ün %62,5 oran ile erkeklerde, miks infeksiyonların %63,1 oranla erkeklerde daha sık gözleendiği tespit edilmiştir. Diğer solunum yolu virüslerinin cinsiyet dağılımına bakıldığı zaman ise dikkate değer bir kadın/erkek farklılığı göze çarpmamaktadır (Tablo 7).

Tablo 7: Saptanan virus türlerinin cinsiyetlere göre dağılımı

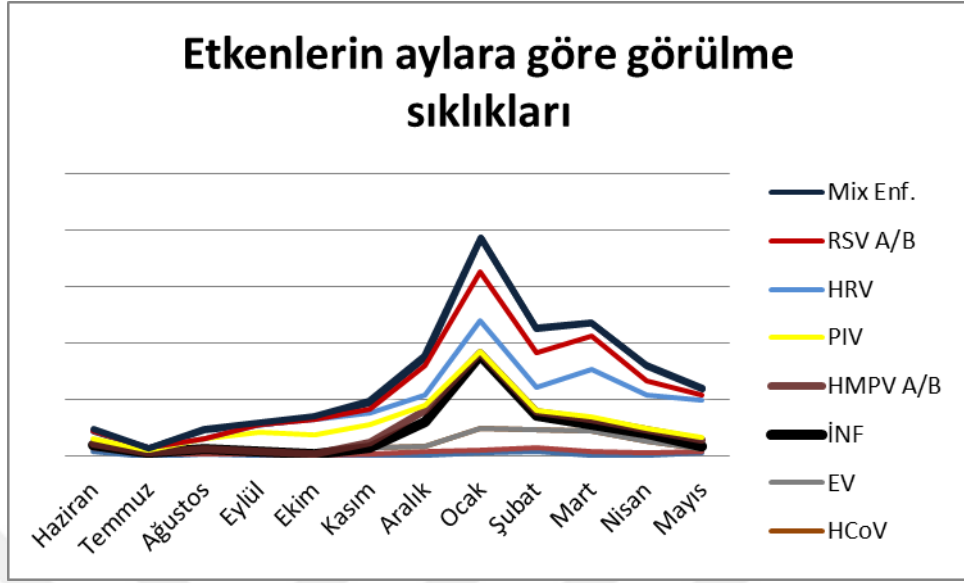
Virüsler	Kadın Hasta (Sayı)	Kadın Hasta (Yüzde)	Erkek Hasta (Sayı)	Erkek Hasta (Yüzde)
HUMAN RHINOVIRUS (HRV)	92	45,8%	109	54,2%
HUMAN RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV A/B)	60	40,5%	88	59,5%
HUMAN INFLUENZA VIRUS	51	44,0%	65	56,0%
MIKS ENFEKSİYONLAR	41	36,9%	70	63,1%
HUMAN CORONAVIRUS (HCoV)	41	47,7%	45	52,3%
HUMAN PARAINFLUENZA VIRUS (HPIV)	39	48,2%	42	51,8%
HUMAN METAPNEUMOVIRUS (HMPV)	16	48,5%	17	51,5%
HUMAN BOCAVIRUS (HBoV)	8	34,8%	15	65,2%
HUMAN ADENOVIRUS (HAdV)	9	45,0%	11	55,0%
HUMAN ENTEROVIRUS (HEV)	0	0,0%	0	0,0%
Toplam	357	43,6%	462	56,4%

Aylara göre dağılım

Dolaşımda olan virüslerin sezon boyunca en çok Ocak ayında; onu takiben Mart, Şubat ve Aralık, Nisan aylarında sıklıkla karşımıza çıktığı tespit edilmiştir (Şekil 3).

Şekil 3: Tüm infeksiyonların sezon boyu görülme sıklıkları

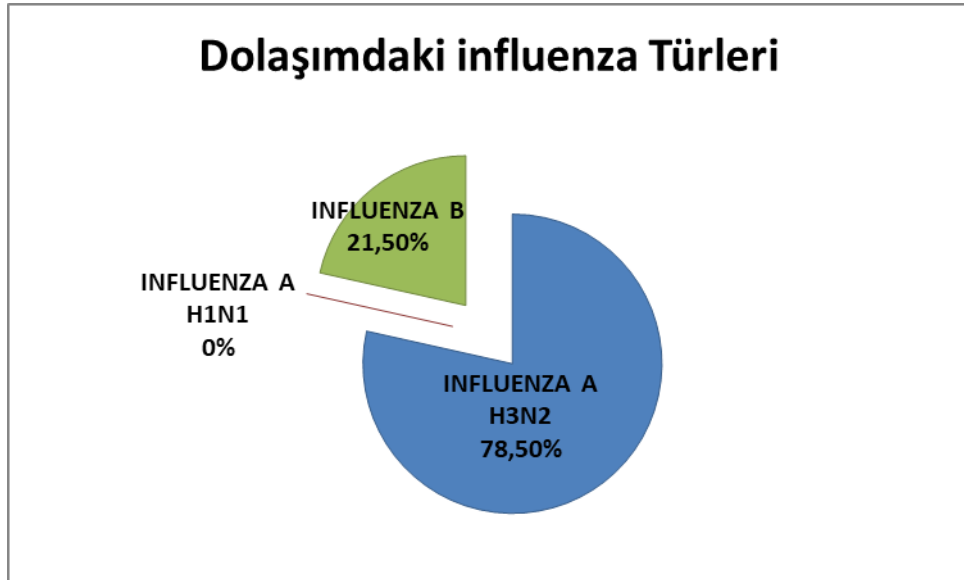
Şekil 4: Saptanan etkenlerin aylara göre görülme sıklıkları



Solunum yolu hastalıklarına neden olan viral etkenlerin Ocak ayında pik yaptığı tespit edilmiştir (Şekil 4).

Influenza virüs bulguları

Şekil 5: Dolaşımdaki influenza virüs türleri



Sezon boyunca dolaşımda 2 influenza türü saptanmıştır (influenza A H3N2, influenza B). Influenza A H3N2 %78,5 oranla en sık karşılaşılan influenza türü olurken, influenza B %21,5 oranla daha seyrek olarak karşımıza çıkmıştır. Influenza A H1N1 ile ise bu sezonda karşılaşılmamıştır (Şekil 5).

Tablo 8: Influenza virüslerin cinsiyetlere göre dağılımı

Virüsler	Kadın Hasta (Sayı)	Kadın Hasta (Yüzde)	Erkek Hasta (Sayı)	Erkek Hasta (Yüzde)
HUMAN INFLUENZA VIRUS	51	44,0%	65	56,0%

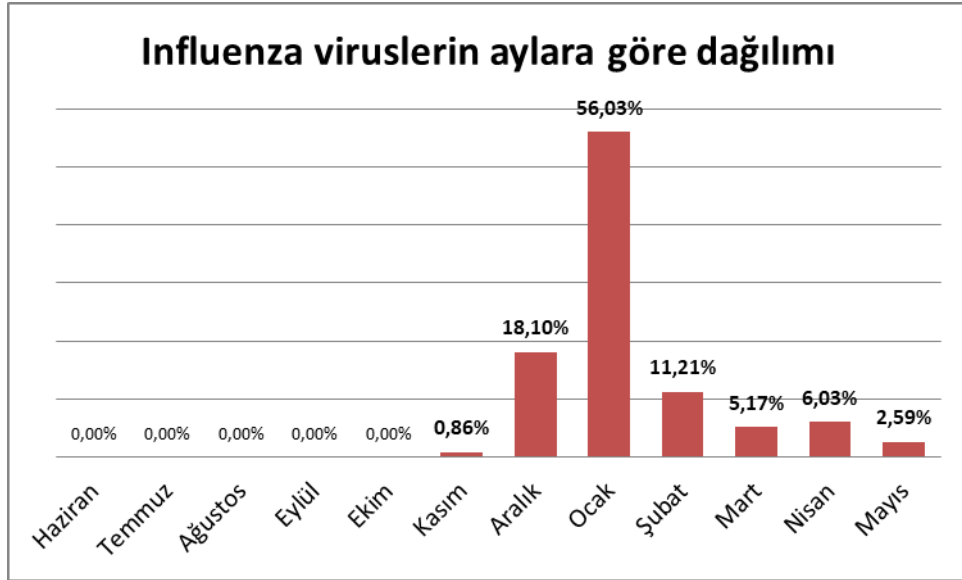
Influenza virüsler bu sezonda erkeklerde kadınlara göre daha sıklıkla karşımıza çıkmıştır (Tablo 8).

Tablo 9: Influenza viruslerin yaş gruplarına göre dağılımı

HASTA YAŞ GRUPLARI	0-5	6 – 17	18-49	50-64	65>
HUMAN INFLUENZA VIRUS	27,6%	12,9%	31,0%	15,5%	12,9%

Influenza virüsler en sık 18-49 yaş aralığında gözlenmiştir (%31). Onu takiben; 0-5 yaş grubu (%27,6), 50-64 yaş grubu (%15,5) ve eşit oranda karşılaşılan 6-17 yaş grubu (%12,9) ile 65 yaş üzeri (%12,9) olan yaş grubu karşımıza çıkmaktadır (Tablo 9).

Influenza virüsler ile en sık Ocak ayında karşılaşılmıştır. Takip eden aylar ise şu şekildedir; Aralık, Şubat, Nisan, Mart, Mayıs ve Kasım (Şekil 6).

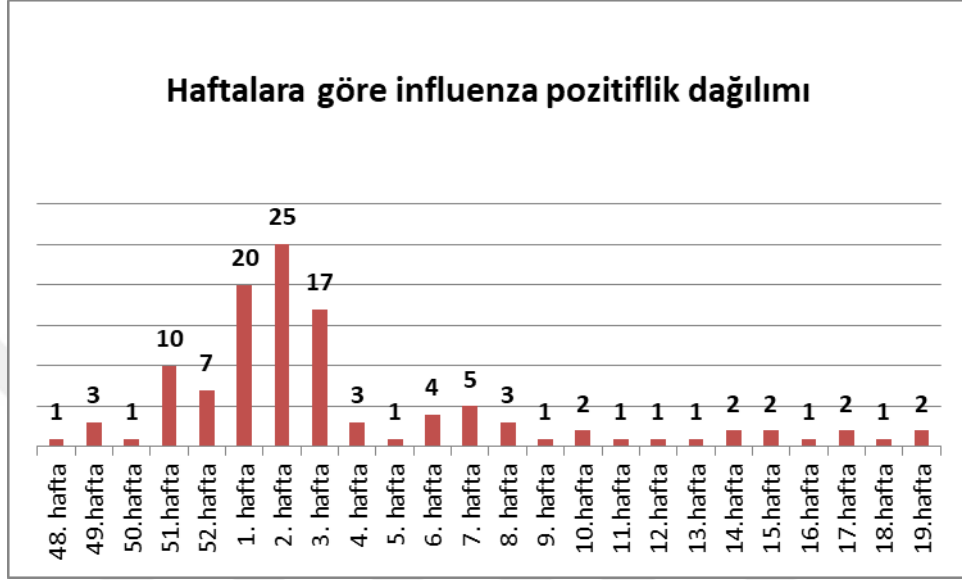
Şekil 6: Influenza virüslerin aylara göre dağılımı

Influenza A H3N1 91 hastada, influenza B ise 25 hastada tespit edilmiştir.

İlk influenza pozitifliği 30.11.2016 tarihinde influenza A H3N2 olarak, son influenza pozitifliği ise 10.05.2017 tarihinde influenza B olarak tespit edilmiştir.

Influenza virüs karşımıza en sık ocak ayının 2. haftası çıkmaktadır (Şekil 7).

Şekil 7: Haftalara göre influenza pozitiflik dağılımı



Miks infeksiyonlar en az bir virüs açısından pozitiflik saptanan tüm hastaların %13,6 sını (111 vaka) oluşturmaktadır. Bu çalışmada influenza virüsler 228 etkenin rol aldığı miks infeksiyonların %6,6' sını (15 vaka), oluşan 111 miks infeksiyonun ise %13,5' ini (15 vaka) oluşturmaktadır.

Tablo 10: Influenza virüslerin oluşturduğu miks infeksiyonlar ve yüzdeleri

Miks infeksiyonlar	Miks infeksiyonlar arasında görülme yüzdesi	Hasta Sayısı
Influenza virus – RSV	7,2%	8
Influenza virus – HCoV	4,5%	5
HAdV – Influenza virus	0,9%	1
Influenza virus – PIV	0,9%	1

Influenza virüslerin RSV ile bir araya gelerek oluşturduğu miks infeksiyon, influenza türleri arasında en sık karşılaşılan birliktelik olmuştur. Onu takiben influenza virüsler; HCoV, HAdV ve PIV virüsleri ile de biraraya gelerek miks infeksiyon oluşturmuşlardır (Tablo 10).

Miks infeksiyonları oluşturan influenza türleri; influenza B ve influenza A H3N2 olarak tespit edilmiştir. Influenza B RSV, HCoV, PIV ile biraraya gelerek miks infeksiyon oluştururken, influenza A H3N2'nin ise RSV, HCoV ve HAdV ile birlikte oluşturdukları infeksiyonlar tespit edilmiştir (Tablo 11, Tablo 12).

Tablo 11: Influenza B virüslerinin oluşturduğu miks infeksiyonlar ve yüzdeleri

Miks infeksiyonlar	Influenza virüslerin oluşturduğu miks enfeksiyonlar arasında görülme yüzdesi	Hasta Sayısı
Influenza B –RSV	%20	3
Influenza B- HCoV	%6,7	1
Influenza B – PIV	%6,7	1

Tablo 12: Influenza A virüslerinin oluşturduğu miks infeksiyonlar ve yüzdeleri

Miks infeksiyonlar	Influenza virüslerin oluşturduğu miks enfeksiyonlar arasında görülme yüzdesi	Hasta Sayısı
Influenza A (H3N2) – RSV	%33,3	5
Influenza A (H3N2) – HCoV	%26,6	4
HAdV – Influenza A (H3N2)	%6,7	1

5. TARTIŞMA

Akut solunum yolu infeksiyonlarının %80-90'ında etken olan solunum yolu virüsleri halk sağlığındaki önemini devam ettirmektedir (Akşit 2002). Ancak, yeni aşılar ve antiviral ilaçlar yakın gelecekte viral solunum yolu infeksiyonlarının klinik etkilerini ve yönetimini yeniden şekillendirebilir. Şu anda bilinen solunum yolu virüslerine ek olarak yeni tanımlanan virüsler, küresel boyutta tehdit unsuru olarak görülmektedir (de Groot ve ark. 2013- Glezen ve ark. 1981). Viral yayılımın artmasına katkıda bulunabilecek değişikliklerin başında, insan davranışındaki değişiklikler, sürekli artan dünya çapında insan dolaşımı, demografik ve iklim değişiklikleri ve küresel ticaret gelmektedir. Ayrıca, vahşi hayvanlar ile insanlar arasındaki temasın artması ile birlikte virüslerin hızla değişen ortamlara uyum sağlayabilmesi viral yayılmaya katkıda bulunabilmektedir (Glezen ve ark. 1981).

Yeni nesil sıralama, transkriptomik ve tek nükleotid polimorfizmlerin mikroarray analizleri gibi son yıllarda gelişmiş moleküler teknolojiler ile yeni ortaya çıkan virüslerin keşfi, sendromik tanı ve viral patogenezi benzeri görülmemiş bir şekilde analiz etmek mümkündür. Viroloji, muhtemelen son 15 yılda tanı koyma kapasitelerinin en yaygın biçimde geliştiği mikrobiyoloji alanlarından birisidir (J.Hoffmann ve Paranhos-Baccalà 2014). Ayrıca entegre konak ve virüs genomik verilerinin en iyi şekilde kullanılabilir olması infeksiyonun izlediği patojenik yolların anlaşılmasına dayanan yeni terapötik müdahalelere yol açabilir. (Fleur ve ark. 2014)

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmunoloji Bilim Dalı Influenza Laboratuvarı'nda 01.06.2016-30.05.2017 tarihleri arasında 1710 hastanın sürüntü örnekleri araştırılarak yapılan bu tez çalışmasında 819 pozitif olgu (%47,9) tespit edilmiştir. Pozitif olguların %86,4'ü yalnızca tek bir virüsün oluşturduğu, %13,6'sı ise en az iki virüs etkeninin biraraya gelerek oluşturduğu miks infeksiyonlardan oluşmaktadır.

Çalışmadan elde edilen verilere göre en sık karşılaşılan virüs rhinovirus (%24,5) olmuştur. Rhinovirus'u takiben en sık karşılaşılan diğer etkenler RSV (%18,1) ve influenza virüs (%14,2) olarak belirlenmiştir.

Human rhinovirüs, genellikle asemptomatik veya uzun süre hafif dereceli üst solunum yolu infeksiyonlarına neden olur (Jartti, Lee ve ark. 2008, Mackay 2008, Mermond ve ark. 2012). RV'nin akut alt solunum yolu infeksiyonları (Bezerra ve ark. 2011) ve daha spesifik olarak bronşiolitte (Richard ve ark. 2008) rol oynadığına dair kanıtlar olmasına rağmen, pnömonideki rolü henüz tam olarak saptanmamıştır (Broberg ve ark. 2011, Tapparel ve ark. 2009).

Viral pnömoni etiyolojileri üzerine yapılan yakın tarihli bir çalışmada RV en sık saptanan virüs olarak bulunmuştur (%23,6), bunu PIV (%20,8), HMPV(%18,1), influenza virüs (%16,7) ve RSV (%13,9) virüsleri takip etmiştir (Miller ve ark. 2009, Jin, Yuan ve ark. 2009, Xiang ve ark. 2008, Linsuwanon ve ark. 2009, J.Hoffmann ve Paranhos-Baccalà 2014).

Rhinovirüs yukarıda da belirtildiği gibi tüm virüsler içerisinde %24,5'lik oran ile bu tez çalışmasında en sık gözlenen virüs olmuştur. Bunu; RSV (%18,1),influenza virüs (%14,2),HCoV (%10,5),PIV (%9,9), HMPV (%4), HBoV (%2,8), HAdV (%2,4) virüsleri takip etmektedir. Bu iki çalışmada benzer taraflar olmakla birlikte HMPV ve PIV açısından hesaplanan veriler iki çalışma arasındaki farklılığı açıkça göstermektedir.

Amerika Birleşik Devletlerinde Miller ve ark (Miller ve ark. 2009) tarafından yapılan bir çalışmada 5 yaş altındaki 1123 çocuktan alınan örneklerden RV pozitif olguların %15,6'sının başka bir virüsle daha infekte olduğu tespit edilmiştir. Bu diğer virüsler sıklık sırasına göre; RSV (%7,8), HMPV (%3,6), influenza (%2,4) ve PIV (%2,4) şeklindedir. Kore'de Choi ve ark (Choi ve ark. 2012) tarafından yapılan bir çalışmada akut pnömonili 198 yetişkin hastadan alınan örneklerle göre viral patojenlere sahip hastaların %12,5'u başka bir virüsle daha infekte edilmiştir. Bu çalışmada miks infeksiyona en sık katılan virüs RV olarak tespit edilmiştir. Influenza ve RSV virüsleri ise diğer tespit edilen virüsler arasında yer almıştır. Thailand 'da Linsuwanon ve ark (Linsuwanon ve ark. 2009) tarafından yapılan bir çalışmada akut bronşiolit veya akut pnömoni tanılı 289 bebek ve erken çocukluk dönemindeki hastalardan alınan örneklerle göre RV'nin diğer viral solunum yolu patojenleri ile birlikte infeksiyon oluşturma sıklığı yaklaşık %40 olarak tespit edilmiştir. RV'nin RSV ile birlikte oluşturduğu miks infeksiyonların yüzdesi ise %13,8 olarak tespit edilmiştir. Avustralya'da Greer ve ark (Greer ve ark. 2009) tarafından yapılan bir çalışmada akut solunum yolu infeksiyonu semptomu taşıyan 1247 çocuktan alınan örnekler neticesinde RV'ler en sık tespit edilen

ve en fazla miks infeksiyon oluşturan virüs grubu olarak belirlenmiştir. RV pozitif 78 örnekte (RV bulgularının %23,6'sı), bir diğer virüs ile birlikte oluşturulan infeksiyon gözlenmiştir.

Bu çalışmada toplamda 819 pozitif veriye ulaşılmış, rhinovirüs 201 (%24,5) pozitiflikle en sık rastlanılan infeksiyon etkeni olmuştur. Ayrıca 228 etken içeren 111 miks infeksiyonda (tespit ettiğimiz tüm infeksiyonların %13,6'sı) 57 pozitif rhinovirüs (%25) olgusu bulunmaktadır ve bu oran rhinovirüs'ü miks infeksiyonlarda da en çok rastlanılan etken yapmıştır. Rhinovirüs'lerin oluşturduğu miks infeksiyonlarda en sık rastlanılan virüsler sırasıyla; RSV (16-%14,4), HCoV (16-%14,4), HAdV (9-%8,1), influenza virüs (8-%7,2), EV (7-%6,3), HBoV (4-%3,6), PIV (2-%1,8), HMPV (1-%0,9) şeklindedir. Verilerimiz, yukarıdaki RSV ile ilgili yapılmış çalışmaları destekler nitelikte olup, yeryüzü genelinde özellikle RSV-rhinovirüs birlikteliği ile ilgili benzer oranlar dikkat çekmektedir. Ayrıca, çalışmamızda rhinovirüsler'in tek başına oluşturduğu infeksiyonların yaş ortalaması 9,2 olup, en az bir diğer virüs ile biraraya gelerek miks infeksiyon oluşturan rhinovirüs'lerin yaş ortalaması ise 10,1 olarak hesaplanmıştır.

RSV özellikle küçük çocuklarda alt solunum yolu hastalıklarının en önemli etkenidir ve erken çocukluk döneminde RSV infeksiyonu geçiren çocukların, ilerleyen dönemlerde hışıltı ve astım atakları geçirdikleri gözlenmiştir (CDC 2005, Sözeri ve ark. 2009, Karaman ve ark. 2011). RSV tanısında solunum yolundan alınan örnekler viral etkenin hücre kültüründe üretilmesi ile, nazal sekresyon örnekleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile veya immunofloresan yönteminde RSV antijeni araştırılarak yapılabilmektedir. PCR ve immunofloresan yöntemlerinin kültüre göre sensitivitesi %50-96 (sıklıkla %80-90) olup, hızlı tanı testleri olarak kullanılmaktadırlar. (Thomas ve Book 1991). RSV infeksiyonu her iki cinsiyette de aynı oranda görülmekle birlikte, erkek çocuklarda infeksiyonun seyrinin daha ağır olduğu bildirilmektedir (Holberg ve ark. 1991). Bizim çalışmamızda çıkan sonuçlara göre 148 pozitif RSV infeksiyonunun 88 (%59,5)'ini erkek, 60 (%40,5)'ini ise kadın hastanın oluşturduğu ve erkeklerde infeksiyona daha sık rastlandığı görülmektedir. Ancak çalışmada hastalığın gidişatı incelenmediği için, cinsiyete dayalı hastalık seyri hakkında herhangi bir veri elde edilememiştir.

RSV daha çok 18 aydan küçük bebeklerin %87'sinde (Simoes 1999) ve neredeyse tüm 3 yaşındaki bebeklerde spesifik antikorların saptandığı dünya çapında meydana gelen bir enfeksiyondur (Lanari ve ark. 2014). Bebeklerdeki akut alt solunum yolu enfeksiyonlarına, ayrıca yaşamın ilk yıllarında hastane yatışları ve mortaliteye neden olan en önemli etkidir (Boyce ve ark. 2000, Leader ve Kohlhasse 2003). RSV'nin yaygınlaşması; pediatrik ziyaretlerdeki artış, acil servislere erişim ve hastane ücretleri gibi kriterler ile önemli bir ekonomik etki oluşturur ve bununla ilişkili olarak 5 yaşından küçük çocuk ve bebeklerde epidemiyi belirler (Lanari ve ark. 2014).

2000 yılında ABD'de RSV kaynaklı yaklaşık 86000 hastane yatışı gerçekleşmiştir. 402000 acil servise başvuru, 1.7 milyon klinik ziyareti ve 236000 hastane/poliklinik başvurusu ile toplam maliyet yaklaşık olarak 258 milyon dolar olarak hesaplanmıştır (Paramore ve ark. 2004). 2005 yılı boyunca 33 milyonun üzerinde RSV ile ilişkili akut alt solunum yolu enfeksiyonu bildirilmiştir (Nair ve ark. 2011). Bu vakaların büyük bölümünün 5 yaş altı çocuklarda olduğu tahmin edilmektedir. Aynı yıl, küçük çocuklarda şiddetli akut alt solunum yolu enfeksiyonları için hastaneye yatış oranının ortalama 3.4 milyon olduğu gözlenmiştir. 5 yaş altı çocuklar için mortalite oranı yılda 66000-199000 olarak hesaplanmıştır (Lanari ve ark. 2014). Amerika Birleşik Devletleri'nde RSV bronşiolit için 1 yaşından küçük bebeklerde hastaneye yatış oranı 1980 yılında %22.2 iken, 1996'da %47'ye yükselmiştir, tüm yaş gruplarında toplam hastaneye yatışlar ise %5.4'den %16.4'e yükselmiştir (Shay ve ark. 1999). Ayrıca RSV, yaşlı insanlarda (>65 yaş) ve yüksek risk grubunda olan erişkinlerde (Kronik kalp ya da akciğer hastalığı olanlarda) de solunum yolu enfeksiyonlarının önemli bir nedenidir (Falsey 2005).

Alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan virüslerin görülme sıklıkları mevsimsel farklılıklar göstermektedir. Özellikle RSV her yıl belirli dönemde salgın oluşturmakla spesifik tek virüs olarak belirtilmiştir. Ilıman iklime sahip bölgelerde kış mevsiminde, tropikal iklime sahip bölgelerde yağmurlu dönemlerde RSV enfeksiyonlarına sık rastlandığı gözlenmektedir (Özyörük 2003). Bu tez çalışmasında 148 pozitif RSV olgusunun en sık görüldüğü aylar sırasıyla; Ocak (43), Şubat (30), Mart (29), Aralık (26), Nisan (12), Mayıs (5), Kasım (3) olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde Özyörük 2003'de belirtilen bilgileri destekler şekilde kış mevsiminde gözle görülür oranda daha fazla pozitif RSV olgularına rastlanmaktadır.

Birçok çalışma RSV bronşiyolitinde birden fazla infeksiyon olasılığını kabul etmiştir (Ray ve ark. 2008, Drews ve ark. 1997). Bu tez çalışmasında da RSV çeşitli virüslerle biraraya gelerek miks infeksiyonlar oluşturmuştur. Bu virüsler birlikte görülme sıklıklarına göre sırasıyla; rhinovirüs, influenza virüs, coronavirüs, bocavirüs, adenovirüs, parainfluenza virüs, HMPV olarak tespit edilmiştir.

2003-2005 yılları arasında Fransa'da pediatrik bir hastanede yapılan bir araştırma, çift viral infeksiyonlar ile bronşiyolit için hastaneye yatırılan 180 çocuğun geçirdiği şiddetli infeksiyonlar arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. RSV ve RV ile koinfekte edilen çocuklar pediatrik yoğun bakım ünitesine tek başına infekte olanlara göre 2.7 kat daha yüksek risk taşımıştır (Richard ve ark. 2008). Yapılan başka bir çalışmada 2 yaş altındaki 142 bronşiyolit tanılı vaka üzerinde Hollanda'da yaptığı bir çalışmada RSV-RV (%41) ve RSV-AV (%16) birliktelikleri saptanmıştır. Fakat hastalığın şiddetinin miks viral infeksiyonlarla ilişkilendirilemediği kanısına varılmıştır (Brand ve ark. 2012). Almanya'da 3 yaş altı alt solunum yolu infeksiyonu olan 940 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada yatan hasta grubunda en çok gözlenen miks infeksiyon RSV-HCoV NL63 birlikteliği olmuştur. PIV3-HCoV-NL63 birlikteliği ise sadece ayakta hasta grubunda tespit edilmiştir (van der Hoek, Pyrc ve ark. 2004).

Yapılan bu tez çalışmasında da Brand ve ark & Richard ve ark' ı destekler nitelikte RSV ve rhinovirüs' ün hem birlikte hem de ayrı ayrı en sık karşılaşılan etkenlerden olduğu tespit edilmiştir. Miks infeksiyonlar içerisinde RSV ve adenovirüs birlikteliğine ise az sayıda rastlanmıştır (3 bulgu, %2,7). Üç yaş ve altında miks infeksiyon tanısı konulan 70 olgu bulunmaktadır. RSV (27) ve rhinovirüs (37) 3 yaş altında da miks infeksiyon oluşturmada en sık karşılaşılan virüsler olarak gözlenmiştir. RSV en çok rhinovirüs ile biraraya gelerek (12 olgu) miks infeksiyon oluşturmuştur. Tespit edilen 6 HCoV NL63'ün 3 tanesi HCoV 229E ile, 1 tanesi HCoV 229E ve HMPV ile, 1 tanesi RSV ile, 1 tanesi de rhinovirüs ile birliktelik oluşturmuştur. 3 yaş ve altı hastalarda PIV3-HCoV NL63 birlikteliğine rastlanmamış olup, PIV3'ün AV, HBoV, HCoV 229E ve enterovirüs ile oluşturduğu 4 adet miks infeksiyon tespit edilmiştir.

İtalya'da 322 akut solunum yolu hastalıklı çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada RSV-HMPV birlikteliklerinin oluşturduğu infeksiyonların, RSV'nin tek başına oluşturduğu infeksiyonlara göre daha hafif bir tablo oluşturduğu araştırmacılar tarafından gözlenmiştir (Canducci ve ark. 2008). Bu tez çalışmasında RSV ve HMPV'nin oluşturduğu yalnızca

tek bir örnek bulunmaktadır. RSV'nin rhinovirüs veya influenza virüs ile birlikte oluşturduğu enfeksiyonları daha sık tespit etmiş bulunmaktayız.

Coronavirüsler (HCoV) insan ve hayvan sağığı açısından tıbbi ve veterinerlik açısından önemli olan geniş zarflı RNA virüsleridir (Chiu ve ark. 2005). HCoV çocuklarda genellikle hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarına, prematüre bebeklerde ve altta yatan kronik hastalığı olan yetişkinlerde şiddetli alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadırlar. Sağlıklı çocuklarda HCoV kaynaklı alt solunum yolu enfeksiyonlarına pek rastlanmamaktadır (Principi ve ark. 2010). Altı HCoV tipinin insan solunum yollarını infekte ettiği bilinmektedir. HCoV-OC43, HCoV-229E, SARS-CoV (Fouchier, Kuiken ve ark. 2003), HCoV-NL63 (van der Hoek, Pyrc ve ark. 2004, Fouchier, Hartwig ve ark. 2004), HCoV-HKU (Jartti, Hedman ve ark. 2012) ve yakın zamanda keşfedilen HCoV-EMC (Zaki ve ark. 2012). Bu virüsler ortak solunum yolu patojenleri olarak kabul edilmektedir ancak yakın tarihli bir çalışmada, bunların HMPV veya RSV ile birlikte infekte olmadığı gösterilmiştir (Lu ve ark. 2012). Bu tez çalışmasında tespit edilen HCoV birlikteliklerinden bazıları şu şekildedir; HCoV OC43 – RSV (3), HCoV 229E – RSV (2), HCoV NL63 – RSV (2), HCoV OC43– HMPV (1), HCoV NL63-HCoV 229E-HMPV (1). Bu birliktelikler Lu ve ark'ın 2012 çalışmasının aksine HCoV'un RSV ve HMPV ile birliktelik oluşturabileceklerini göstermektedir. RSV ve HMPV ile birliktelik oluşturan HCoV miks enfeksiyonları tüm miks enfeksiyonların %8,1'ini (%6,3 HCoV-RSV, %1,8 HCoV- HMPV) oluşturmaktadır.

Thailand'da pneumonili 1156 hasta, 513 ayakta hasta ve 281 kontrol grubu olmak üzere toplamda 1950 vakadan oluşan bir çalışmada, HCoV pozitif vakalarının %30,5'unda bir diğer virüsle miks oluşturduğu belirlenmiştir. Pneumonili hastalar arasında; 64 HCoV pozitif vakadan 17sinde (%26,6) miks enfeksiyon olduğu belirlenmiştir. Ayakta hasta kategorisinde HCoV pozitif 12 vakanın 7 sinde (%58,3) ve kontrol grubunda ise 6 HCoV pozitif vakanın 1 tanesinde (%16,7) diğer virüsler tarafından miks enfeksiyon oluşturulduğu gözlenmiştir (Dare ve ark. 2007).

Yapılan bu tez çalışmasında toplam 130 HCoV pozitif olgu bulunmaktadır. Bu olguların %33,8'i (44 vaka), en az bir başka virüsle biraraya gelerek miks enfeksiyon oluşturmuştur.

Sağlıklı ve akut solunum yolu hastalıkları olan çocuklar dahil edilerek yapılan bir çalışmada koronavirüs'lerin özellikle rsv başta olmak üzere diğer solunum yolu virüsleri ile birlikte miks infeksiyon oluşturdıkları tespit edilmiştir (Kuypers ve ark. 2012). Benzer şekilde, üst ve alt solunum yolu infeksiyonları üzerine tüm yaş gruplarında yapılan farklı bir çalışmada HCoV- OC43 infeksiyonlarının %42'sinde ve HCoV-HKU1 infeksiyonlarının %38'inde rsv başta olmak üzere, diğer solunum yolu virüsleri ile miks infeksiyon oluşturdıkları ispatlanmıştır (Gaunt ve ark. 2010).

Çin'de 810 çocuğa yapılan 3 yıllık bir çalışma göstermiştir ki, kırk dokuz HCoV-HKU1 ve HCoV-NL63 pozitif numunesinden 36 tanesi (%73,47) en az bir diğer virüs ile infektidir. En yaygın olarak RV (14 vaka) ve RSV (11 vaka) ile bir araya gelerek miks infeksiyon oluşturdıkları gözlenmiştir (Jin, Zhang ve ark. 2012). Bu tez çalışmasında HCoV HKU'nun katıldığı bir tane 2'li bir tane 3'lü olmak üzere toplamda 2 tane miks infeksiyon gözlenmiştir. Birliktelik oluşturduğu virüsler Jin, Zhang'ın çalışmasında olduğu gibi RV ile PIV4-RSV' dir. 228 etkenin saptandığı toplamda 111 miks infeksiyonun %19,3'ünü (44) HCoV'ün oluşturduğu infeksiyonlar oluşturmaktadır.

HCoV-NL63 ve HCoV-OC43 infeksiyonları sık sık erken çocukluk döneminde görülür ve genellikle HCoV-HKU1 ve HCoV-229E infeksiyonlarından daha sık görülür (Cabeça ve ark. 2013). Bu tez çalışması verilerine göre toplamda kırk üç pozitif HCoV NL63 ve HCoV OC43 vakasının yaş ortalaması 14,7 olarak belirlenmiştir. HCoV HKU1 tespit edilmemiş olup, sıklık sırasına göre diğer HCoV'ler; HCoV 229E 43, HCoV OC43 27, HCoV NL63 16 hastada pozitif olarak belirlenmiştir. Başka bir çalışmada 2005 yılında alt solunum yolu hastalığına sahip 3 yaş altı çocukların önemli bir kısmında HCoV- NL63 tespit edilmiştir (van der Hoek, Sure ve ark. 2005). Bu tez çalışmasında ise pozitif çıkan 16 HCoV NL63 vakasının yaş ortalaması 17,8 olarak belirlenmiştir. 16 vakanın 10 tanesinin 3 yaş altı çocuklara ait bulgular olduğu gözlenmiştir.

İtalya'da alt solunum yolu infeksiyonu sebebi ile yatarak tedavi olan yetişkin grubu ile yapılan bir çalışmada tüm pozitif vakaların %6,5'unun bir diğer virüs ile miks infeksiyon oluşturduğu gözlenmiştir. Bu infeksiyonların %33'ü HCoV NL63- RV, %10'u HCoV NL63-AV'ün birlikteliğinden oluştuğu tespit edilmiştir (Minosse ve ark. 2008).

Tüm pozitif vakaların %13,6'sını miks infeksiyonların oluşturduğu bu tez çalışmasında, HCoV NL63 en sık yine bir coronavirüs çeşidi olan HCoV 229E ile birlikte (3 olgu) infeksiyon oluşturmuştur. HCoV NL63'ün diğer birliktelikleri sırası ile; influenza A H3N2 (2 olgu), RSV (2 olgu), rhinovirüs (1 olgu), HCoV 229E ve HMPV (1 olgu) şeklinde belirlenmiştir.

İskoçya'da tüm yaş gruplarından 11.661 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada en fazla miks infeksiyon oluşturan HCoV türlerinin HCoV-OC43 ve HCoV-HKU olduğunu tespit etmişlerdir. RSV ise HCoV'lerin en fazla birliktelik oluşturdıkları viral etken olarak gözlenmiştir (Gaunt ve ark. 2010).

Çin'de 14 yaş altı 813 akut solunum yolu infeksiyonu tanılı hasta üzerinde yapılmış olan bir çalışmada pozitif örneklerin %34,4'ünü miks infeksiyonların oluşturduğu gözlenmiştir. Tüm HCoV-HKU ve HCoV-NL63 pozitif vakaların %73,4'ünün başta RV ve RSV olmak üzere en az bir diğer solunum yolu virüsü ile infekte olduğu tespit edilmiştir (Jin, Zhang ve ark. 2012).

Her yaş grubundan 819 pozitif hastanın %13,6'sını (111 olgu) miks infeksiyonların oluşturduğu bu tez çalışmasında, ise en fazla miks infeksiyon oluşturan HCoV türü 19 pozitif olguya etken olan HCoV 229E'dir. Diğer coronavirüslerin ise görülme sıklıkları sırası ile; HCoV OC43 (14), HCoV NL63 (9), HCoV HKU(2) şeklindedir. Ayrıca yapılan deneyler sonucunda HCoV'ün en fazla rhinovirüs ile biraraya gelerek miks infeksiyon oluşturduğu gözlenmiştir. Rhinovirüs dışında ise sırasıyla; RSV, influenza virüs ve diğer coronavirüs türleri ile de miks oluşturabildiği gözlenmiştir.

2005 yılından bu yana dört çeşit (1,2,3,4) **Human bocavirüs** tanımlanmış ve Parvoviridae ailesi, Parvovirinae alt ailesi içerisinde bocavirüs cinsinde sınıflandırılmıştır (Allender ve ark. 2005, Kapoor, Slikas ve ark. 2009, Arthur ve ark. 2009, Kapoor, Simmonds ve ark. 2010). Solunum yolu örneklerinde HBoV1'in yaygın olduğunu gösteren çeşitli raporlar bulunmaktadır. Birçok çalışma HBoV1'i asemptomatik taşıyıcı olarak bildirmiş olmakla birlikte, bu virüsün solunum yolu hastalıklarına neden olduğu gösterilmiştir (Allender ve ark. 2005, Kesebir ve ark. 2006, Lau ve ark. 2007).

Çin'de Mart 2008-Temmuz 2010 tarihleri arasında gerçekleştirilen çalışmada Pekin Çocuk Hastanesinde alt solunum yolu infeksiyonu şüphesi ile yatan 1238 çocuğun burun aspiratlarından yapılan PCR ile HBoV1-4 test edildi (Guo ve ark. 2011). HBoV

pozitif olan hastaların klinik tanıları pnömoni (%63,1), bronşit (%14,9), bronkopnömoni (%12,8) ve akut astımlı bronkopnömoni (%9,2) şeklinde belirtilmiştir. HBoV2'ye, dışkı örneklerinde de rastlanmış ayrıca gastroenterit ile de bağlantılı olduğu gözlenmiştir (Arthur ve ark. 2009, Chow ve ark. 2010, Han ve ark. 2009). HBoV3 ve HBoV4'de son zamanlarda dışkı örneklerinde tespit edilmiştir (Arthur ve ark. 2009, Kapoor, Simmonds ve ark. 2010) ancak bu iki türün hastalıkla bağlantısı olmadığı belirtilmiştir. HBoV'un pneumonie ile ilişkilendirilmesi giderek daha da sıklaşmıştır. Yakın tarihli bir çalışmada, pnömonili çocukların %64'ünde HBoV enfeksiyonu ve HBoV ile diğer solunum yolu virüslerinin oluşturduğu miks enfeksiyonlar açısından pozitiflik serolojik olarak kanıtlanmıştır. HBoV içeren miks enfeksiyonlu vakalarda, tek etkenin oluşturduğu enfeksiyonların seyrine göre çocuklarda daha fazla hırıltıya sebep olduğu gözlenmiştir (Söderlund-Venermo ve ark. 2009).

Tayland'da gerçekleştirilen bir pnömoni çalışmasında 5 yaşından küçük 44 çocuktan 40'nın (%91) HBoV ile enfekte ve diğer solunum yolları virüsleri ile koinfekte olduğu gözlenmiştir (Fry ve ark. 2007).

Başka bir çalışmada ise toplam HBoV pozitif örneklerin %85,1'inin diğer solunum yolu virüsleri ile birlikte enfekte olduğu gözlenmiştir. HBoV1 pozitif örneklerde en yaygın olarak miks enfeksiyon oluşturan diğer patojenler RV(%44,3), RSV(%32,1) ve PIV(%18,3) olarak gözlenmiştir(Guo ve ark. 2011). Spesifik olarak HBoV, diğer solunum yolu virüsleri ile birlikte hem semptomatik hem de asemptomatik kişilerde tespit edilebilmektedir (Choi ve ark. 2006, Jin, Zhang ve ark. 2012, Allender ve ark. 2007, Ghiotto ve ark. 2012, Christenson ve ark. 2012, Martin ve ark. 2010, Manning ve ark. 2006, Calvo ve ark. 2008, Liu ve ark. 2011, Bezerra ve ark. 2011). Ayrıca, çocukluk çağı pnömonisinin kapsamlı bir virolojik çalışmasında HBoV, 48 vakadan 33'ünde (%69), ardından influenza virüsleri (13/25, %52) ve RSV (34/67, %51) en çok gözlenen etkenler olmuştur (J.Hoffmann ve Paranhos-Baccalà 2014).

Norveç'te yapılan bir çalışmada alt ve üst solunum yolu enfeksiyonu tanılı 376 çocuktan alınan örneklerin %78'inin miks enfeksiyon olduğu gözlenmiştir. Çalışmada 45 HBoV pozitif örneğin %78'i RSV ile birlikte miks enfeksiyon oluşturmuştur (Christenson ve ark. 2012). Thailand'da yapılan başka bir çalışmada 512 ayakta hastadan ve 280 kontrol grubundan oluşan hastadan alınan örnekler incelendiğinde HBoV ile enfekte olan pnömonili hastaların %83'ünün bir diğer başka virüsle daha enfekte edildiği tespit

edilmiştir (Fry ve ark. 2007). Bu çalışmada HBoV-RV en yaygın görülen miks infeksiyon olmuştur. Onu takiben HBoV-RSV ve HBoV-PIV birliktelikleri de oldukça sık gözlenmiştir.

Bu tez çalışmasında tespit edilen 819 pozitif vakada, HBoV'ün 23 olguda tek başına infeksiyon oluşturduğu, 16 olgunun (%7) ise bir başka virüsle birarada miks infeksiyon oluşturduğu gözlemlenmiştir. Buna göre HBoV pozitif örneklerin %41'i diğer solunum yolu virüsleri ile birlikte infeksiyon oluşturmuştur. HBoV'ün en sık RSV (6-%37,5), HMPV (4-%25), rhinovirüs (4-%25), PIV-4 (1-%6,25), AV (1-%6,25), virüsleri ile birlikte olduğu gözlenmiştir.

2001 yılında **HMPV** virüsü, RSV ve PIV' lerin yanı sıra Paramyxovirinae ailesinin üçüncü insan patojen üyesi olarak tanımlanmıştır ve solunum yolunda hastalıklara neden olduğu anlaşılmıştır (Van den Hoogen ve ark. 2002). Bununla birlikte, RSV / HMPV' nin birlikte infeksiyonlarını tanımlayan çok sayıda çalışma, tek ve çoklu infeksiyona sahip hastalar arasında klinik farklılıklar bildirmemektedir. Bu farklılıklar; hastalığın şiddeti, infeksiyonun klinik bulguları, yoğunluğu ve hastanede kalış süresidir (Esper ve ark. 2003, Canducci ve ark. 2008, García ve ark. 2006, Wolf ve ark. 2010, Wilkesmann ve ark. 2006, Van Woensel ve ark. 2006, Maggi ve ark. 2003, Lazar ve ark. 2004, Nascimento ve ark. 2010). Hastaneye kaldırılan 30 mekanik ventilasyonlu ağır bronşiyolit tanılı çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada RSV ve HMPV birlikte infeksiyon oluşturmamıştır (Van Woensel ve ark. 2006). Başka bir çalışmada RSV ile monoinfekte olan hastaların HMPV'nin miks oluşturduğu infeksiyonlara göre hastanede yatma süresi daha uzun olup daha şiddetli hipoksi geçirdikleri ortaya konmuştur (Canducci ve ark. 2008). RSV ve HMPV arasındaki etkileşimin daha iyi anlaşılması, tekli ve çoklu solunum yolu viral infeksiyonları arasındaki klinik farklılıkların daha net belirlenebilmesi için daha ileri çalışmalar yapılmalıdır (J.Hoffmann ve Paranhos-Baccalà 2014). HMPV ve şiddetli akut respiratuar sendrom (SARS) coronavirüsü'nün birlikte infeksiyonu karşılaşılan örneklerdendir (J.Hoffmann ve Paranhos-Baccalà 2014).

Kanada'da HMPV'ler ağır akut solunum yolu sendromu coronavirüsü'ü (SARS-CoV) olan dokuz hastanın beşinde solunum numunelerinde tespit edilmiştir (Poutanen ve ark. 2003). Başka bir epidemiyolojik çalışma, Mart 2003'ün başında Hong Kong Prensi Galler Hastanesinde SARS salgını sırasında 48 hastadan 25 hasta (% 52.1) HMPV ile

infekte olmuştur (Chan ve ark. 2003). Bazen HMPV enfeksiyonları pediatrik akut solunum yolu enfeksiyonlarının birincil viral nedeni olan RSV'yi geçmektedir (Kim ve Lee 2005; Hara ve ark. 2008).

Bu tez çalışmasında 819 pozitif vakadan 33 HMPV (%4) oranında pozitiflik tespit edilmiştir. HMPV en sık 0-5 yaş grubu aralığında karşımıza çıkmıştır. Ayrıca HMPV miks enfeksiyonlarda da gözlenmiştir. Bu miks enfeksiyonlar; dört HBoV-HMPV birlikteliği, iki HCoV-HMPV birlikteliği, bir PIV-HMPV, bir RSV-HMPV, bir AV-HCoV-HMPV şeklinde tespit edilmiştir.

Influenza benzeri hastalıklar (İBH) terimi bilimsel topluluklar tarafından kullanılmaktadır, çünkü influenza enfeksiyonları klinik olarak, soğuk algınlığına neden olan virüslerin oluşturduğu enfeksiyonlardan ayırt edilememektedir (Renois ve ark. 2010). Influenza benzeri hastalıklar mevsimsel A ve B influenza virüsleri, pandemik influenza A/H1N1 ve çok sayıda yaygın diğer solunum yolu virüsleri ile ilişkili olabilmektedir (Van den Hoogen ve ark. 2001, Drosten ve ark. 2003, Falsey, Walsh ve ark. 2002, Falsey, Erdman ve ark. 2003, Zambon ve ark. 2001). Ancak yine de İBH'nin baskın patojenleri tipik olarak influenza virüsler olup, her yıl dünya nüfusunun %5-15 ini etkileyen ve tekrarlayan salgınlara neden olur (Williams ve ark. 2002, Monto 2002).

Çalışmamızda pozitif olguların %14,2'si influenza virüs olarak tespit edilmiştir. Influenza virüslerinin 92'si influenza A H3N2, 25'i influenza B olarak tespit edilmiştir. Influenza A H1N1'e ise bu çalışmada rastlanmamıştır.

Influenza benzeri hastalık tanısı konulan yetişkin ve pediatrik hastalar üzerinde yapılan klinik ve virolojik bir araştırmada, bir grip alarminin preepidemik döneminde yüksek sıklıkta noninfluenza virüs tespit ettiklerini vurgulamışlardır. ILI'li hastalardan alınan 413 endonazal sürüntü örneklerinden 68 tanesi (%16,5) H1N1 için pozitif değerlendirilmiştir. Diğer solunum yolu patojenleri de pozitif numunelerin %19,1'inde tespit edilmiştir (Schnepf ve ark. 2011).

La Reunion'da yapılan benzer bir araştırmada, 125 hane içinde toplamda 335 kişi üzerinde yapılan çalışmada tüm pozitif örnekler içerisinde, 166 (%70,6) hastada tek bir etkenin oluşturduğu, 69 (%29,4) hastada birden fazla etkenin oluşturduğu enfeksiyon tespit edilmiştir. Miks enfeksiyonların sıklıkları sırası ile RV-RSV, INF A-RV, INF A-RSV, INF A-HCoV OC43 şeklindedir (Pascalis ve ark. 2012). 2011 yılında yapılan

başka bir çalışmada H1N1 ile birlikte en sık görülen virüsler RV (%62,6), PIV (%24,2) ve HAdV (%5,3) olarak tespit edilmiştir (Schnepf ve ark. 2011).

Bu tez çalışmasında diğer çalışmalarda gözlenen influenza'nın rhinovirus ve adenovirus ile birlikte oluşturduğu infeksiyonlara rastlanmamıştır.

Fransa'da influenza benzeri hastalık semptomları olan 59 yetişkin ve 39 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada inf A H1N1 içeren birkaç miks infeksiyon tespit edilmiştir. Inf A H1N1 virüsü RV ile 3, RSV ile 1, HCoV 229 E ile 1 vakada birarada bulunarak miks infeksiyon oluşturmuştur. RV, PIV-1 gibi influenza dışı virüslerin bu çalışmada miks infeksiyonlara daha çok katıldığı gözlenmiştir (Renois ve ark 2010). Bizim çalışmamızda da influenza virusün tek başına oluşturduğu infeksiyonlar, influenzanın diğer virüsler ile biraraya gelerek miks oluşturduğu infeksiyonlardan daha sık tespit edilmiştir.

Thailand'da, yaş aralığı 0-106 arasında %48,5'ünü erkek popülasyonunun oluşturduğu 8,842 solunum örneğinin geriye dönük olarak test edildiği bir çalışmada elde edilen verilere göre %30,5 (2,699) oranında hasta bir veya daha fazla virüs için pozitif olarak değerlendirilmiştir. En sık karşılaşılan virüs tipi %17,3 (1,528) ile influenza virus olmuştur. Ardından sırası ile rsv (%11,4- 1011) ve hmpv (%3,6-318) en sık karşılaşılan diğer virüs tipleri olmuştur. Çalışmaya göre influenza virus ve rsv, 2016 yılında 2017 yılına göre daha yaygın olarak tespit edilmiştir. Analizleri kolaylaştırmak için örnekler, yaşa bağlı viral infeksiyon dağılımının incelenmesi amacıyla 7 grup altında kategorize edilmiştir. Cinsiyetten bağımsız olarak 5 yaş ve altı çocuklarda en sık karşılaşılan virus tipi rsv olmuştur. Rsv infeksiyonlarının sıklığının yaş ortalamasının artması ile azalma gösterdiği gözlenmiştir. Buna karşılık influenza infeksiyonlarının yaş ortalaması arttıkça görülme sıklığının arttığı farkedilmiştir. Hmpv infeksiyonlarının ise her yaş grubunda eşit oranda gözlendiği tespit edilmiştir. Çalışmada influenza pozitif verilerin sayısı 1,528'dir. Influenza A virüs (%76,2-1164), influenza B (%23,8-364) virüse göre daha sık olarak tespit edilmiştir. Influenza virüs 2016 yılında Mart ve Eylül ayları olmak üzere iki dönemde pik yapmıştır. 2017 yılında ise influenzanın pik yaptığı ay Ağustos olarak tespit edilmiştir. Influenza A H3N2, tespit edilen influenza A virüslerinin %70'ini oluşturmaktadır (Zhang ve ark. 2014; Richter ve ark. 2016). Influenza virusunun mevsimsel dağılımı diğer çalışmalardan elde edilen verilerle benzerlik taşımaktadır (Richter ve ark. 2016; Parsania ve ark. 2016; Chittaganpitch ve ark. 2018).

Thailand coğrafi olarak kuzey yarımkürede yer almasına rağmen, solunum yolu enfeksiyonlarının pik yaptığı sezon, Endonezya, Malezya, Filipinler, Avustralya ve Yeni Zelanda gibi yakın tropik ülkelerle benzer zamanlarda gözlenmiştir (Paynter ve ark. 2015). Bu bölgelerde solunum yolu enfeksiyonları genellikle yağışlı geçen mevsimlerde pik yapar, sıcak ve kurak aylarda ise seyrek olarak gözlenir. Ayrıca, Bangladeş’de yapılan bir araştırmaya göre, yağmurlu günleri takiben artan enfeksiyon oranlarının; yağış miktarı ve insan popülasyonunun yoğunluğu ile bağlantılı olduğu gözlenmiştir (Murray ve ark. 2012).

Bu tez çalışmasında ise influenza virüslerin 2016-2017 sezonunda Ocak ayında pik yaptığı belirlenmiştir. Ocak ayını takiben; Aralık, Şubat, Nisan, Mart ve Mayıs ayları gelmektedir.

Thailand’da yapılan aynı araştırmada tek bir virüsün etken olduğu enfeksiyonlar olduğu gibi, birden fazla virusun bir araya getirdiği enfeksiyonlar olduğu da gözlenmiştir. En sık miks enfeksiyon oluşturan virüsler, rsv ve influenza A H3N2 olarak tespit edilmiştir (Zhang ve ark. 2014; Richter ve ark. 2016).

Bu tez çalışmasında, influenza virüsün miks enfeksiyon oluşturduğu virüs etkenleri; rsv, HCoV, HAdV, PIV olarak tespit edilmiştir. Thailand’da ki çalışma ile benzer şekilde hem influenza A H3N2’nin hem de influenza B’nin en sık miks enfeksiyon oluşturduğu virüs etkeni rsv olmuştur.

Thailand’da yapılan aynı çalışmada influenza virus ile infekte olan hastaların yaş grubu detaylı olarak incelendiğinde en sık karşılaşılan yaş grubunun 13-18 yaş aralığı olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada elde edilen bu bulgular, solunum yolu epidemiyolojisi hakkında önceden bildirilmiş olan diğer çalışmalarla desteklenmektedir (Zhang ve ark. 2014; Richter ve ark. 2016).

Ayrıca, influenza A H3N2 prevalansı, iki yıl süren bu çalışma döneminde influenza B ile zıtlık gösterir. Influenza 2016 yılında hem Thailand’da (Suntronwong ve ark. 2017) hem de Amerika’da (Blanton ve ark. 2017) influenza A H3N2 türünde baskınlık göstererek ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak influenza virüsleri, bu çalışmada ILI vakaları arasında tanı alan en yaygın solunum yolu virüs tipi olmuştur. Rsv ve hmpv enfeksiyonları çoğunlukla küçük çocuklarda ve sporadik olarak yetişkinlerde bulunurken, grip virüsü enfeksiyonu yetişkinlerde ve yaşlılarda sıklıkla tespit edilmiştir. (Thongpan ve ark. 2019).

Bu tez çalışmasında influenza en sık 18-49 yaş aralığında gözlenmiştir. Onu takiben 0-5 yaş grubu, 50-64 yaş grubu ve eşit oranda karşılaşılan 6-17 yaş grubu ile 65 yaş üzeri olan yaş grubu karşımıza çıkmaktadır.

Diğer çalışmalardan farklı olarak influenza A H1N1, 2016-2017 sezonunda coğrafyamızda gözlenmemiştir. 2016-2017 sezonu CDC verilerine bakıldığında bu dönemde dünyanın her yerinde influenza A (H3N2) 'nin baskın olarak gözlendiği görülmektedir. Dolaşımdaki virüsler mevsimsel olarak değişmekle birlikte, ülkemiz verilerine bakıldığında kış aylarında influenza pozitif vakalarda artış olduğunu görmek kaçınılmazdır. Influenza verilerinin daha geniş çaplı ve sıkı takibi, gün geçtikçe ülkemizde influenzanın önemini daha da artırmaktadır. Başta risk grubunda bulunan insanlar olmak üzere aşılanmanın yaygınlaştırılmasının ve halkın bu konuda bilinçlendirilmesi süreçlerine önem verilmesinin, influenzanın gözlenmesinde azalma göstereceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abdul-Rasool, S., & Fielding, B. C. (2010). Understanding human coronavirus HCoV-NL63. *The open virology journal*, 4, 76.
2. Akşit, S. (2002). Acute respiratory tract infections-1. *STED*, 11, 132-135.
3. Allander, T., Jartti, T., Gupta, S., Niesters, H. G., Lehtinen, P., ¨sterback, R., ... & van den Hoogen, B. G. (2007). Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clinical Infectious Diseases*, 44(7), 904-910.
4. Allander, T., Tammi, M.T., Eriksson, M., Bjerkner, A., Tiveljung-Lindell, A., Andersson, B., 2005. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 102, 12891–12896.
5. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1774–1793.
6. Aoki, K., Benk, M., Davison, A. J., De Jong, J. C., Echavarria, M., Erdman, D. D., & Adenovirus Research Community. (2011). Towards an integrated human adenovirus designation system that utilizes molecular and serological data and serves both clinical and fundamental virology. *Journal of virology*.
7. Arden, K. E., & Mackay, I. M. (2009). Human rhinoviruses: coming in from the cold. *Genome medicine*, 1(4), 44.
8. Arnberg, N., Mei, Y. F., & Wadell, G. (1997). Fiber genes of adenoviruses with tropism for the eye and the genital tract. *Virology*, 227(1), 239-244.
9. Arruda E, Pitkaranta A, Witek TJ Jr, Doyle CA, Hayden FG. Frequency and natural history of rhinovirus infections in adults during autumn. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2864–2868.
10. Arthur, J. L., Higgins, G. D., Davidson, G. P., Givney, R. C., & Ratcliff, R. M. (2009). A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children. *PLoS pathogens*, 5(4), e1000391.
11. Badur S. (2015) Grip Srveyansı ne Demektir? nemi ve lkemize ait bulgular. pp: 61-70. In: Badur S, Aydın G. (eds). 30 Soruda Grip. 2015, 1. Basım. Selen Yayıncılık, İstanbul
12. Bakaletz, L. O. (2010). Immunopathogenesis of polymicrobial otitis media. *Journal of leukocyte biology*, 87(2), 213-222.

13. Baraldi, E., & Filippone, M. (2007). Chronic lung disease after premature birth. *New England Journal of Medicine*, 357(19), 1946-1955.
14. Bezerra, P. G., Britto, M. C., Correia, J. B., Maria do Carmo, M. B., Fonceca, A. M., Rose, K., ... & McNamara, P. S. (2011). Viral and atypical bacterial detection in acute respiratory infection in children under five years. *PloS one*, 6(4), e18928.
15. Blanton, L., Alabi, N., Mustaquim, D., Taylor, C., Kniss, K., Kramer, N., ... & Flannery, B. (2017). Update: influenza activity in the United States during the 2016–17 season and composition of the 2017–18 influenza vaccine. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 66(25), 668.
16. Bohmer, A., Schildgen, V., Lusebrink, J., Ziegler, S., Tillmann, R.L., Kleines, M., Schildgen, O., 2009a. Novel application for isothermal nucleic acid sequence-based amplification (NASBA). *J. Virol. Methods* 158, 199–201.
17. Bolles, M., Deming, D., Long, K., Agnihothram, S., Whitmore, A., Ferris, M., ... & Baric, R. S. (2011). A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge. *Journal of virology*, 85(23), 12201-12215.
18. Boyce, T. G., Mellen, B. G., Mitchel, E. F., Wright, P. F., & Griffin, M. R. (2000). Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *The Journal of pediatrics*, 137(6), 865-870.
19. Bozkaya, E. (2004). Solunum sistemi infeksiyonları ve influenza. *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 101-111.
20. Brand, H. K., de Groot, R., Galama, J., Brouwer, M. L., Teuwen, K., Hermans, P. W., ... & Warris, A. (2012). Infection with multiple viruses is not associated with increased disease severity in children with bronchiolitis. *Pediatric pulmonology*, 47(4), 393-400.
21. Brieu, N., Gay, B., Segondy, M., Foulongne, V., 2007. Electron microscopy observation of human bocavirus (HBoV) in nasopharyngeal samples from HBoV-infected children. *J. Clin. Microbiol.* 45, 3419–3420.
22. Broberg, E., Niemelä, J., Lahti, E., Hyypiä, T., Ruuskanen, O., & Waris, M. (2011). Human rhinovirus C—associated severe pneumonia in a neonate. *Journal of Clinical Virology*, 51(1), 79-82.

23. Brodzinski, H., & Ruddy, R. M. (2009). Review of new and newly discovered respiratory tract viruses in children. *Pediatric emergency care*, 25(5), 352-360.
24. Bukreyev, A., Yang, L., Fricke, J., Cheng, L., Ward, J. M., Murphy, B. R., & Collins, P. L. (2008). The secreted form of respiratory syncytial virus G glycoprotein helps the virus evade antibody-mediated restriction of replication by acting as an antigen decoy and through effects on Fc receptor-bearing leukocytes. *Journal of virology*, 82(24), 12191-12204.
25. Butler, D. (2012). Flu surveillance lacking. *Nature*, 483(7391), 520.
26. Cabeça, T. K., Granato, C., & Bellei, N. (2013). Epidemiological and clinical features of human coronavirus infections among different subsets of patients. *Influenza and other respiratory viruses*, 7(6), 1040-1047.
27. Calvo, C., García-García, M. L., Blanco, C., Vázquez, M. C., Frías, M. E., Pérez-Breña, P., & Casas, I. (2008). Multiple simultaneous viral infections in infants with acute respiratory tract infections in Spain. *Journal of Clinical Virology*, 42(3), 268-272.
28. Canducci, F., Debiaggi, M., Sampaolo, M., Marinozzi, M. C., Berrè, S., Terulla, C., ... & Clementi, M. (2008). Two-year prospective study of single infections and co-infections by respiratory syncytial virus and viruses identified recently in infants with acute respiratory disease. *Journal of medical virology*, 80(4), 716-723.
29. Castranova, V., Rabovsky, J., Tucker, J. H., & Miles, P. R. (1988). The alveolar type II epithelial cell: a multifunctional pneumocyte. *Toxicology and applied pharmacology*, 93(3), 472-483.
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC. (2005). Brief report: respiratory syncytial virus activity--United States, 2004-2005. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 54(49), 1259.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC. (1998). Civilian outbreak of adenovirus acute respiratory disease--South Dakota, 1997. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 47(27), 567.
32. Chan, P. K., Tam, J. S., Lam, C. W., Chan, E., Wu, A., Li, C. K., ... & To, K. F. (2003). Human metapneumovirus detection in patients with severe acute respiratory syndrome. *Emerging infectious diseases*, 9(9), 1058.

33. Chang, S. Y., Lee, C. N., Lin, P. H., Huang, H. H., Chang, L. Y., Ko, W., ... & Kao, C. L. (2008). A community-derived outbreak of adenovirus type 3 in children in Taiwan between 2004 and 2005. *Journal of medical virology*, 80(1), 102-112.
34. CHANOCK, R., & ROIZMAN, B. (1957). Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization. *American journal of hygiene*, 66(3), 281-90.
35. Chittaganpitch, M., Waicharoen, S., Yingyong, T., Praphasiri, P., Sangkitporn, S., Olsen, S. J., & Lindblade, K. A. (2018). Viral etiologies of influenza-like illness and severe acute respiratory infections in Thailand. *Influenza and other respiratory viruses*, 12(4), 482-489.
36. Chiu, S. S., Hung Chan, K., Wing Chu, K., Kwan, S. W., Guan, Y., Man Poon, L. L., & Peiris, J. S. M. (2005). Human coronavirus NL63 infection and other coronavirus infections in children hospitalized with acute respiratory disease in Hong Kong, China. *Clinical infectious diseases*, 40(12), 1721-1729.
37. Chonmaitree T, Howie VM, Truant AL. Presence of respiratory viruses in middle ear fluids and nasal wash specimens from children with acute otitis media. *Pediatrics* 1986; 77: 698–702.
38. Chow, B. D., Ou, Z., & Esper, F. P. (2010). Newly recognized bocaviruses (HBoV, HBoV2) in children and adults with gastrointestinal illness in the United States. *Journal of Clinical Virology*, 47(2), 143-147.
39. Christensen, J., Cotmore, S.F., Tattersall, P., 1995. Minute virus of mice transcriptional activator protein NS1 binds directly to the transactivation region of the viral P38 promoter in a strictly ATP-dependent manner. *J. Virol.* 69, 5422–5430.
40. Christenson, K., Thorén, F. B., & Bylund, J. (2012). Analyzing cell death events in cultured leukocytes. In *Leucocytes* (pp. 65-86). Humana Press.
41. Choi, E. H., Lee, H. J., Kim, S. J., Eun, B. W., Kim, N. H., Lee, J. A., ... & Sung, J. Y. (2006). The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000–2005. *Clinical infectious diseases*, 43(5), 585-592.

42. Choi, S. H., Hong, S. B., Ko, G. B., Lee, Y., Park, H. J., Park, S. Y., ... & Kim, S. H. (2012). Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 186(4), 325-332.
43. Committee on Infectious Diseases. (2009). Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*, 124(6), 1694-1701.
44. Conzelmann, K. K. (1998). Nonsegmented negative-strand RNA viruses: genetics and manipulation of viral genomes. *Annual review of genetics*, 32(1), 123-162.
45. Cotmore, S.F., Christensen, J., Nuesch, J.P., Tattersall, P., 1995. The NS1 polypeptide of the murine parvovirus minute virus of mice binds to DNA sequences containing the motif [ACCA]₂₋₃. *J. Virol.* 69, 1652–1660.
46. Cotmore, S.F., Gottlieb, R.L., Tattersall, P., 2007. Replication initiator protein NS1 of the parvovirus minute virus of mice binds to modular divergent sites distributed throughout duplex viral DNA. *J. Virol.* 81, 13015–13027.
47. Cowling, B. J., Ip, D. K., Fang, V. J., Suntarattiwong, P., Olsen, S. J., Levy, J., ... & Nishiura, H. (2013). Aerosol transmission is an important mode of influenza A virus spread. *Nature communications*, 4, 1935.
48. Dare, R. K., Fry, A. M., Chittaganpitch, M., Sawanpanyalert, P., Olsen, S. J., & Erdman, D. D. (2007). Human coronavirus infections in rural Thailand: a comprehensive study using real-time reverse-transcription polymerase chain reaction assays. *The Journal of infectious diseases*, 196(9), 1321-1328.
49. Dawood, F. S., Iuliano, A. D., Reed, C., Meltzer, M. I., Shay, D. K., Cheng, P. Y., ... & Feikin, D. R. (2012). Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *The Lancet infectious diseases*, 12(9), 687-695.
50. de Groot, R., Ahout, I., & Ferwerda, G. (2013). Elucidation and clinical role of emerging viral respiratory tract infections in children. In *Hot Topics in Infection and Immunity in Children IX*(pp. 191-204). Springer, New York, NY.
51. DeVincenzo, J. P., Wilkinson, T., Vaishnav, A., Cehelsky, J., Meyers, R., Nochur, S., ... & Oxford, J. (2010). Viral load drives disease in humans

- experimentally infected with respiratory syncytial virus. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 182(10), 1305-1314.
52. Drews, A. L., Atmar, R. L., Glezen, W. P., Baxter, B. D., Piedra, P. A., & Greenberg, S. B. (1997). Dual respiratory virus infections. *Clinical infectious diseases*, 25(6), 1421-1429.
 53. Drosten, C., Günther, S., Preiser, W., Van Der Werf, S., Brodt, H. R., Becker, S., ... & Berger, A. (2003). Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *New England journal of medicine*, 348(20), 1967-1976.
 54. Du, L., Zhang, X., Liu, J., & Jiang, S. (2011). Protocol for recombinant RBD-based SARS vaccines: protein preparation, animal vaccination and neutralization detection. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (51).
 55. Edwards, K. M., Zhu, Y., Griffin, M. R., Weinberg, G. A., Hall, C. B., Szilagyi, P. G., ... & Williams, J. V. (2013). Burden of human metapneumovirus infection in young children. *New England Journal of Medicine*, 368(7), 633-643.
 56. El Saleeby, C. M., Bush, A. J., Harrison, L. M., Aitken, J. A., & DeVincenzo, J. P. (2011). Respiratory syncytial virus load, viral dynamics, and disease severity in previously healthy naturally infected children. *Journal of Infectious Diseases*, 204(7), 996-1002.
 57. Esper, F., Boucher, D., Weibel, C., Martinello, R. A., & Kahn, J. S. (2003). Human metapneumovirus infection in the United States: clinical manifestations associated with a newly emerging respiratory infection in children. *Pediatrics*, 111(6), 1407-1410.
 58. Falsey, A. R., Erdman, D., Anderson, L. J., & Walsh, E. E. (2003). Human metapneumovirus infections in young and elderly adults. *The Journal of infectious diseases*, 187(5), 785-790.
 59. Falsey, A. R., Hennessey, P. A., Formica, M. A., Cox, C., & Walsh, E. E. (2005). Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *New England Journal of Medicine*, 352(17), 1749-1759.
 60. Falsey, A. R., Walsh, E. E., & Hayden, F. G. (2002). Rhinovirus and coronavirus infection-associated hospitalizations among older adults. *The Journal of infectious diseases*, 185(9), 1338-1341.

61. Feigin, R., Cherry, J., Feigin, R. D., & Cherry, J. D. (1998). *Pediatric infectious diseases*. WB Saunders, Houston.
62. Fiore, A. E., Fry, A., Shay, D., Gubareva, L., Bresee, J. S., Uyeki, T. M., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2011). Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 60(1), 1-24.
63. Fleur M. Moesker, Pieter L.A. Fraaij, and Ab D.M.E. Osterhaus (2014). Overview of Human Upper and Lower Respiratory Tract Viral Infections. In Sunit K. Singh (Ed). (2014). *Human Respiratory Viral Infections*. Varanasi, INDIA: CRC Press, 244-245
64. Fouchier, R. A., Hartwig, N. G., Bestebroer, T. M., Niemeyer, B., de Jong, J. C., Simon, J. H., & Osterhaus, A. D. (2004). A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(16), 6212-6216.
65. Fouchier, R. A., Kuiken, T., Schutten, M., Van Amerongen, G., van Doornum, G. J., van den Hoogen, B. G., ... & Osterhaus, A. D. (2003). Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature*, 423(6937), 240.
66. Fraaij, P. L. A., & Osterhaus, A. D. M. (2010). The epidemiology of influenza viruses in humans. *Hot Topics in Respiratory Medicine*, 13, 7-14.
67. Fraaij P.L.A, & Osterhaus A.D.M 2012. *European Manual of Clinical Microbiology*. Chapter: Influenza Virus, 1st ed. Paris.
68. Fraaij, P. L., & Heikkinen, T. (2011). Seasonal influenza: the burden of disease in children. *Vaccine*, 29(43), 7524-7528.
69. Fry, A. M., Lu, X., Chittaganpitch, M., Peret, T., Fischer, J., Dowell, S. F., ... & Olsen, S. J. (2007). Human bocavirus: a novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand. *The Journal of infectious diseases*, 195(7), 1038-1045.
70. García-García, M. L., Calvo, C., Perez-Brena, P., De Cea, J. M., Acosta, B., & Casas, I. (2006). Prevalence and clinical characteristics of human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. *Pediatric pulmonology*, 41(9), 863-871.

71. Gaunt, E. R., Hardie, A., Claas, E. C. J., Simmonds, P., & Templeton, K. E. (2010). 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*, 48(8), 2940-2947.
72. Geurts van Kessel C. (2009) Thesis: Division of labor between dendritic cell subsets in the lung during influenza virus infection. PhD Dissertation. Rotterdam,; 1–141.
73. Ghietto, L. M., Cámara, A., Zhou, Y., Pedranti, M., Ferreyra, S., Frey, T., ... & Adamo, M. P. (2012). High prevalence of human bocavirus 1 in infants with lower acute respiratory tract disease in Argentina, 2007-2009. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 16(1), 38-44.
74. Glezen, W. P., Paredes, A., Allison, J. E., Taber, L. H., & Frank, A. L. (1981). Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *The Journal of pediatrics*, 98(5), 708-715.
75. González Muñoz, P. A. (2012). Respiratory syncytial virus infection and immunity. Bont L, Kimpen JL. Immunological mechanisms of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Intensive Care Med*. 2002;28(5):616–621.
76. Greenberg S. B. (2014). Human Rhinovirus Infections, Human Respiratory Viral Infections. CRC Press Book, 353-367
77. Greenberg, S. B. (2011, August). Update on rhinovirus and coronavirus infections. In *Seminars in respiratory and critical care medicine* (Vol. 32, No. 04, pp. 433-446). © Thieme Medical Publishers.
78. Greer, R. M., McErlean, P., Arden, K. E., Faux, C. E., Nitsche, A., Lambert, S. B., ... & Mackay, I. M. (2009). Do rhinoviruses reduce the probability of viral co-detection during acute respiratory tract infections?. *Journal of Clinical Virology*, 45(1), 10-15.
79. Griego SD, Weston CB, Adams JL, Tal-Singer R, Dillon SB. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in rhinovirus-induced cytokine production by bronchial epithelial cells. *J Immunol* 2000; 165: 5211–5220.

80. Guilliams, M., Lambrecht, B. N., & Hammad, H. (2013). Division of labor between lung dendritic cells and macrophages in the defense against pulmonary infections. *Mucosal Immunol* 6: 464–473.
81. Guo, L., Gonzalez, R., Xie, Z., Zhou, H., Liu, C., Wu, C., ... & Wang, J. (2011). Bocavirus in children with respiratory tract infections. *Emerging infectious diseases*, 17(9), 1775.
82. Gurda, B.L., Parent, K.N., Bladek, H., Sinkovits, R.S., DiMattia, M.A., Rence, C., Castro, A. et al. 2010. Human bocavirus capsid structure: insights into the structural repertoire of the parvoviridae. *J. Virol.* 84, 5880–5889.
83. Gwaltney Jr, J. M., Winther, B., Patrie, J. T., & Hendley, J. O. (2002). Combined antiviral-antimediator treatment for the common cold. *The Journal of infectious diseases*, 186(2), 147-154.
84. Gwaltney JM Jr, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 1994; 330: 25–30.7
85. Hall, C. B., Weinberg, G. A., Iwane, M. K., Blumkin, A. K., Edwards, K. M., Staat, M. A., ... & Grijalva, C. G. (2009). The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *New England Journal of Medicine*, 360(6), 588-598.
86. Han, T. H., Kim, C. H., Park, S. H., Kim, E. J., Chung, J. Y., & Hwang, E. S. (2009). Detection of human bocavirus-2 in children with acute gastroenteritis in South Korea. *Archives of virology*, 154(12), 1923-1927.
87. Hara, M., Takao, S., Fukuda, S., Shimazu, Y., & Miyazaki, K. (2008). Human metapneumovirus infection in febrile children with lower respiratory diseases in primary care settings in Hiroshima, Japan. *Jpn J Infect Dis*, 61, 500-502.
88. Hayden, F. G. (2004). Rhinovirus and the lower respiratory tract. *Reviews in medical virology*, 14(1), 17-31.
89. Heikkinen, T., & Chonmaitree, T. (2003). Importance of respiratory viruses in acute otitis media. *Clinical microbiology reviews*, 16(2), 230-241.
90. Henrickson, K. J., & Hall, C. B. (2007). Diagnostic assays for respiratory syncytial virus disease. *The Pediatric infectious disease journal*, 26(11), S36-S40.
91. Henquell, C., Bœuf, B., Mirand, A., Bacher, C., Traore, O., Déchelotte, P., ... & Peigue-Lafeuille, H. (2009). Fatal adenovirus infection in a neonate and

- transmission to health-care workers. *Journal of Clinical Virology*, 45(4), 345-348.
92. Herfst, S., Schrauwen, E. J., Linster, M., Chutinimitkul, S., de Wit, E., Munster, V. J., ... & Rimmelzwaan, G. F. (2012). Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *science*, 336(6088), 1534-1541.
 93. Hiatt PW, Grace SC, Kozinetz CA et al. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1999; 103: 619–626
 94. Holberg, C. J., Wright, A. L., Martinez, F. D., Ray, C. G., Taussing, L. M., Lebowitz, M. D., & Group Health Medical Associates. (1991). Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *American Journal of Epidemiology*, 133(11), 1135-1151.
 95. Honkinen, M., Lahti, E., Österback, R., Ruuskanen, O., & Waris, M. (2012). Viruses and bacteria in sputum samples of children with community-acquired pneumonia. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(3), 300-307.
 96. Ishizuka S, Yamaya M, Suzuki T et al. Effects of rhinovirus infection on the adherence of *Streptococcus pneumoniae* to cultured human airway epithelial cells. *J Infect Dis* 2003; 188: 1928–1939.
 97. Ison, M. G. (2006). Adenovirus infections in transplant recipients. *Clinical infectious diseases An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 43(3), 331-339.
 98. İnal, Seza. "Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus (MERS-CoV) Enfeksiyonu: Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu-Koronavirüs Enfeksiyonu." 37-45
 99. Jacobs, S. E., Lamson, D. M., George, K. S., & Walsh, T. J. (2013). Human rhinoviruses. *Clinical microbiology reviews*, 26(1), 135-162.
 100. Jarjour, N. N., Gern, J. E., Kelly, E. A., Swenson, C. A., Dick, C. R., & Busse, W. W. (2000). The effect of an experimental rhinovirus 16 infection on bronchial lavage neutrophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 105(6), 1169-1177.
 101. Jartti, T., Hedman, K., Jartti, L., Ruuskanen, O., Allander, T., & Söderlund-Venermo, M. (2012). Human bocavirus—the first 5 years. *Reviews in medical virology*, 22(1), 46-64.

102. Jartti, T., Lee, W. M., Pappas, T., Evans, M. R. F. L., Lemanske, R. F., & Gern, J. E. (2008). Serial viral infections in infants with recurrent respiratory illnesses. *European respiratory journal*, 32(2), 314-320
103. Jernigan, D. B., & Cox, N. J. (2013). Human influenza: one health, one world. *Textbook of Influenza*, 2nd Edition, 1-19.
104. J.Hoffmann, G.Paranhos-Baccalà, ‘‘Mixed Viral Respiratory Infections’’, Singh, S. K. (Ed.). (2014). *Human Respiratory Viral Infections*. CRC Press, 295
105. Jin, Y., Zhang, R. F., Xie, Z. P., Yan, K. L., Gao, H. C., Song, J. R., ... & Duan, Z. J. (2012). Newly identified respiratory viruses associated with acute lower respiratory tract infections in children in Lanzou, China, from 2006 to 2009. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(1), 74-80.
106. Jin, Y., Yuan, X. H., Xie, Z. P., Gao, H. C., Song, J. R., Zhang, R. F., ... & Duan, Z. J. (2009). Prevalence and clinical characterization of a newly identified human rhinovirus C species in children with acute respiratory tract infections. *Journal of clinical microbiology*, 47(9), 2895-2900.
107. Johnson, J. E., Gonzales, R. A., Olson, S. J., Wright, P. F., & Graham, B. S. (2007). The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Modern Pathology*, 20(1), 108.
108. Johnson, T. R., Varga, S. M., Braciale, T. J., & Graham, B. S. (2004). V β 14+ T cells mediate the vaccine-enhanced disease induced by immunization with respiratory syncytial virus (RSV) G glycoprotein but not with formalin-inactivated RSV. *Journal of virology*, 78(16), 8753-8760.
109. Johnston SL. Overview of virus-induced airway disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 150–156.
110. Johnston SL, Papi A, Bates PJ, Mastronarde JG, Monick MM, Hunninghake GW. Low grade rhino-virus infection induces a prolonged release of IL-8 in pulmonary epithelium. *J Immunol* 1998; 160: 6172–6181.
111. Kapoor, A., Slikas, E., Simmonds, P., Chieochansin, T., Naeem, A., Shaukat, S., ... & Delwart, E. (2009). A newly identified bocavirus species in human stool. *The Journal of infectious diseases*, 199(2), 196-200.
112. Kapoor, A., Simmonds, P., Slikas, E., Li, L., Bodhidatta, L., Sethabutr, O., ... & Bukbuk, D. N. (2010). Human bocaviruses are highly diverse, dispersed,

- recombination prone, and prevalent in enteric infections. *The Journal of infectious diseases*, 201(11), 1633-1643.
113. KARAMAN, Ö., GÜNEŞ, B. T., ERBAYRAKTAR, Z., Ayyildiz, Z. A., HOCAOĞLU, A. B., ÖLMEZ, D., & Uzuner, N. (2011). Recurrence of wheezing episodes in children with respiratory syncytial virus and non-respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 31(6), 1507-1513.
 114. Karr, C. J., Rudra, C. B., Miller, K. A., Gould, T. R., Larson, T., Sathyanarayana, S., & Koenig, J. Q. (2009). Infant exposure to fine particulate matter and traffic and risk of hospitalization for RSV bronchiolitis in a region with lower ambient air pollution. *Environmental research*, 109(3), 321-327.
 115. Kennedy JL, Turner RB, Braciale T, Heymann PW, Borish L. Pathogenesis of rhinovirus infection. *Curr Opin Virol* 2012; 2: 287–293.
 116. Kesebir, D., Vazquez, M., Weibel, C., Shapiro, E. D., Ferguson, D., Landry, M. L., & Kahn, J. S. (2006). Human bocavirus infection in young children in the United States: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus. *The Journal of infectious diseases*, 194(9), 1276-1282.
 117. Kilbourne, E. D. (2006). Influenza pandemics of the 20th century. *Emerging infectious diseases*, 12(1), 9.
 118. Kim JH, Kwon HJ, Jang YJ. Effects of rhinovirus infection on the expression and function of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and epithelial sodium channel in human nasal mucosa. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 182–187.
 119. Kim, Y. K., & Lee, H. J. (2005). Human metapneumovirus-associated lower respiratory tract infections in Korean infants and young children. *The Pediatric infectious disease journal*, 24(12), 1111-1112.
 120. Klein, J. O., Pelton, S., Kaplan, S. L., Isaacson, G. C., & Torchia, M. M. (2013). Acute otitis media in children: epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and complications. UpToDate. Disponible en <http://www.uptodateonline.com>.
 121. Kolavic-Gray, S. A., Binn, L. N., Sanchez, J. L., Cersovsky, S. B., Polyak, C. S., Mitchell-Raymundo, F., ... & Innis, B. L. (2002). Large epidemic of adenovirus

- type 4 infection among military trainees: epidemiological, clinical, and laboratory studies. *Clinical Infectious Diseases*, 35(7), 808-818.
122. Kristjánsson, S., Skuladottir, H. E., Sturludottir, M., & Wennergren, G. (2010). Increased prevalence of otitis media following respiratory syncytial virus infection. *Acta paediatrica*, 99(6), 867-870.
 123. Kuiken, T., Fouchier, R. A., Schutten, M., Rimmelzwaan, G. F., Van Amerongen, G., van Riel, D., ... & Ling, A. E. (2003). Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*, 362(9380), 263-270.
 124. Kuypers, J., Campbell, A. P., Guthrie, K. A., Wright, N. L., Englund, J. A., Corey, L., & Boeckh, M. (2012). WU and KI polyomaviruses in respiratory samples from allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Emerging infectious diseases*, 18(10), 1580.
 125. Lau, S. K., Yip, C. C., Que, T. L., Lee, R. A., Au-Yeung, R. K., Zhou, B., ... & Yuen, K. Y. (2007). Clinical and molecular epidemiology of human bocavirus in respiratory and fecal samples from children in Hong Kong. *The Journal of infectious diseases*, 196(7), 986-993.
 126. Lauinger, I. L., Bible, J. M., Halligan, E. P., Bangalore, H., Tosas, O., Aarons, E. J., ... & Tong, C. Y. (2013). Patient characteristics and severity of human rhinovirus infections in children. *Journal of clinical virology*, 58(1), 216-220.
 127. Laza-Stanca V, Stanciu LA, Message SD, Edwards MR, Gern JE, Johnston SL. Rhinovirus replication in human macrophages induces NF-kappaB-dependent tumor necrosis factor alpha production. *J Virol* 2006; 80: 8248–8258.
 128. Lazar, I., Weibel, C., Dziura, J., Ferguson, D., Landry, M. L., & Kahn, J. S. (2004). Human metapneumovirus and severity of respiratory syncytial virus disease. *Emerging infectious diseases*, 10(7), 1318.
 129. Leader, S., & Kohlhasse, K. (2003). Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *The Journal of pediatrics*, 143(5), 127-132.
 130. Lee, J., Choi, E. H., & Lee, H. J. (2010). Comprehensive serotyping and epidemiology of human adenovirus isolated from the respiratory tract of Korean children over 17 consecutive years (1991–2007). *Journal of medical virology*, 82(4), 624-631.

131. Le Nouën, C., Hillyer, P., Munir, S., Winter, C. C., McCarty, T., Bukreyev, A., ... & Buchholz, U. J. (2010). Effects of human respiratory syncytial virus, metapneumovirus, parainfluenza virus 3 and influenza virus on CD4⁺ T cell activation by dendritic cells. *PloS one*, 5(11), e15017.
132. Linsuwanon, P., Payungporn, S., Samransamruajkit, R., Posuwan, N., Makkoch, J., Theanboonlers, A., & Poovorawan, Y. (2009). High prevalence of human rhinovirus C infection in Thai children with acute lower respiratory tract disease. *Journal of Infection*, 59(2), 115-121.
133. Liu, W. K., Chen, D. H., Liu, Q., Liang, H. X., Yang, Z. F., Qin, S., & Zhou, R. (2011). Detection of human bocavirus from children and adults with acute respiratory tract illness in Guangzhou, southern China. *BMC infectious diseases*, 11(1), 345.
134. Lynch J.P. III, A. E. Kajon, and Echavarria M. Human Adenovirus (2014) A Respiratory Virus Causing Systemic Disease, *Human Respiratory Viral Infections*. CRC Press Book, 326-339.
135. Lynch, J. P., Fishbein, M., & Echavarria, M. (2011, August). Adenovirus. In *Seminars in respiratory and critical care medicine*(Vol. 32, No. 04, pp. 494-511). © Thieme Medical Publishers.
136. Lu, R., Yu, X., Wang, W., Duan, X., Zhang, L., Zhou, W., ... & Ruan, L. (2012). Characterization of human coronavirus etiology in Chinese adults with acute upper respiratory tract infection by real-time RT-PCR assays. *PloS one*, 7(6), e38638.
137. Lu, X., & Erdman, D. D. (2006). Molecular typing of human adenoviruses by PCR and sequencing of a partial region of the hexon gene. *Archives of virology*, 151(8), 1587-1602.
138. Lukacs, N. W., Smit, J. J., Schaller, M. A., & Lindell, D. M. (2008). Regulation of immunity to respiratory syncytial virus by dendritic cells, toll-like receptors, and notch. *Viral immunology*, 21(2), 115-122.
139. Mackay, I. M. (2008). Human rhinoviruses: the cold wars resume. *Journal of Clinical Virology*, 42(4), 297-320.
140. Maggi, F., Pifferi, M., Vatteroni, M., Fornai, C., Tempestini, E., Anzilotti, S., ... & Specter, S. (2003). Human metapneumovirus associated with respiratory tract

- infections in a 3-year study of nasal swabs from infants in Italy. *Journal of clinical microbiology*, 41(7), 2987-2991.
141. Mahony, J. B. (2008). Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clinical microbiology reviews*, 21(4), 716-747.
 142. Manning, A., Russell, V., Eastick, K. L. G. H., Leadbetter, G. H., Hallam, N., Templeton, K., & Simmonds, P. (2006). Epidemiological profile and clinical associations of human bocavirus and other human parvoviruses. *The Journal of infectious diseases*, 194(9), 1283-1290.
 143. Marieb EN, Hoehn K. (2007) Chapter 22. The Respiratory System. In: Becker W, Jones A, Holmes DA, Hardin J, eds. *Human Anatomy and Physiology*, 7th ed. San Francisco, Pearson Education Inc., 2007: 789–90, 830–81.
 144. Marrie, T. J., Bartlett, J. G., & Thorner, A. R. (2013). Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. UpToDate. URL: <http://www.utdol.com/home/index.html>.
 145. Martin, E. T., Fairchok, M. P., Kuypers, J., Magaret, A., Zerr, D. M., Wald, A., & Englund, J. A. (2010). Frequent and prolonged shedding of bocavirus in young children attending daycare. *The Journal of infectious diseases*, 201(11), 1625-1632.
 146. Martinello, R. A., Chen, M. D., Weibel, C., & Kahn, J. S. (2002). Correlation between respiratory syncytial virus genotype and severity of illness. *The Journal of infectious diseases*, 186(6), 839-842.
 147. Mattner, F., Sykora, K. W., Meissner, B., & Heim, A. (2008). An adenovirus type F41 outbreak in a pediatric bone marrow transplant unit: analysis of clinical impact and preventive strategies. *The Pediatric infectious disease journal*, 27(5), 419-424.
 148. McLean GR, Walton RP, Shetty S et al. Rhinovirus infections and immunisation induce cross-serotype reactive antibodies to VP1. *Antiviral Res* 2012; 95: 193–201.
 149. McLeod, A. (2008). The economics of avian influenza. *Avian Influenza*, 537-560.
 150. Meerhoff, T. J., Paget, J. W., Kimpen, J. L., & Schellevis, F. (2009). Variation of respiratory syncytial virus and the relation with meteorological factors in

- different winter seasons. *The Pediatric infectious disease journal*, 28(10), 860-866.
151. Meineke, R., Rimmelzwaan, G. F., & Elbahesh, H. (2019). Influenza Virus Infections and Cellular Kinases. *Viruses*, 11(2), 171.
 152. Mermond, S., Zurawski, V., D'Ortenzio, E., Driscoll, A. J., DeLuca, A. N., Deloria-Knoll, M., ... & Chevalier, C. (2012). Lower respiratory infections among hospitalized children in New Caledonia: a pilot study for the Pneumonia Etiology Research for Child Health project. *Clinical infectious diseases*, 54(suppl_2), S180-S189.
 153. Meşe, S., Asar, S., Tulunoğlu, M., Uyanık, A., Yenen, O. Ş., Ağaçfidan, A., & Badur, S. (2016). Evaluation of sentinel influenza surveillance of the last two seasons: 2013-2014 and 2014-2015. *Mikrobiyoloji bulteni*, 50(3), 418-427.
 154. Miller, E. K., Edwards, K. M., Weinberg, G. A., Iwane, M. K., Griffin, M. R., Hall, C. B., ... & Lu, X. (2009). A novel group of rhinoviruses is associated with asthma hospitalizations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123(1), 98-104.
 155. Minosse, C., Selleri, M., Zaniratti, M. S., Cappiello, G., Spano, A., Schifano, E., ... & Gerna, G. (2008). Phylogenetic analysis of human coronavirus NL63 circulating in Italy. *Journal of Clinical Virology*, 43(1), 114-119.
 156. Mitchell, L. S., Taylor, B., Reimels, W., Barrett, F. F., & Devincenzo, J. P. (2000). Adenovirus 7a: a community-acquired outbreak in a children's hospital. *The Pediatric infectious disease journal*, 19(10), 996-1000.
 157. Mitui, M.T., Tabib, S.M., Matsumoto, T., Khanam, W., Ahmed, S., Mori, D., Akhter, N. et al. 2012. Detection of human bocavirus in the cerebrospinal fluid of children with encephalitis. *Clin. Infect. Dis.* 54, 964–967.
 158. Mizuta, K., Abiko, C., Aoki, Y., Ikeda, T., Matsuzaki, Y., Itagaki, T., ... & Ahiko, T. (2013). Seasonal patterns of respiratory syncytial virus, influenza A virus, human metapneumovirus, and parainfluenza virus type 3 infections on the basis of virus isolation data between 2004 and 2011 in Yamagata, Japan. *Japanese journal of infectious diseases*, 66(2), 140-145.
 159. Moesker F.M., Fraaij P.L.A., and. Osterhaus Ab D.M.E. (2014). Overview of Human Upper and Lower Respiratory Tract Viral Infections, 233-245.

160. Molinari, N. A. M., Ortega-Sanchez, I. R., Messonnier, M. L., Thompson, W. W., Wortley, P. M., Weintraub, E., & Bridges, C. B. (2007). The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine*, 25(27), 5086-5096.
161. Monto, A. S. (2002). Epidemiology of viral respiratory infections. *The American journal of medicine*, 112(6), 4-12.
162. Moore, M. (1982). Enteroviral disease in the United States, 1970-1979. *The Journal of infectious diseases*, 146(1), 103-108.
163. Moore, M. L., Newcomb, D. C., Parekh, V. V., Van Kaer, L., Collins, R. D., Zhou, W., ... & Durbin, J. E. (2009). STAT1 negatively regulates lung basophil IL-4 expression induced by respiratory syncytial virus infection. *The Journal of Immunology*, 183(3), 2016-2026.
164. Moura, P. O., Roberto, A. F., Hein, N., Baldacci, E., Vieira, S. E., Ejzenberg, B., ... & Hársi, C. M. (2007). Molecular epidemiology of human adenovirus isolated from children hospitalized with acute respiratory infection in São Paulo, Brazil. *Journal of medical virology*, 79(2), 174-181.
165. Murphy, K., & Weaver, C. (2016). *Janeway's immunobiology*. Garland Science.
- Yoo, J. K., Kim, T. S., Hufford, M. M., & Braciale, T. J. (2013). Viral infection of the lung: host response and sequelae. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(6), 1263-1276.
166. Murray, C. J., & Lopez, A. D. (2013). Measuring the global burden of disease. *New England Journal of Medicine*, 369(5), 448-457.
167. Murray, E. L., Klein, M., Brondi, L., McGowan, J. E., Van Mels, C., Brooks, W. A., ... & Bridges, C. B. (2012). Rainfall, household crowding, and acute respiratory infections in the tropics. *Epidemiology & Infection*, 140(1), 78-86.
168. Myint, S., & Taylor-Robinson, D. (Eds.). (2012). *Viral and other infections of the human respiratory tract*. Springer Science & Business Media, 21-22
169. Nair, H., Verma, V. R., Theodoratou, E., Zgaga, L., Huda, T., Simões, E. A., ... & Campbell, H. (2011). An evaluation of the emerging interventions against Respiratory Syncytial Virus (RSV)-associated acute lower respiratory infections in children. *BMC public health*, 11(3), S30.
170. Nascimento, M. S., Souza, A. V. D., Ferreira, A. V. D. S., Rodrigues, J. C., Abramovici, S., & Silva Filho, L. V. F. D. (2010). High rate of viral

- identification and coinfections in infants with acute bronchiolitis. *Clinics*, 65(11), 1133-1137.
171. Noyola, D. E., & Mandeville, P. B. (2008). Effect of climatological factors on respiratory syncytial virus epidemics. *Epidemiology & Infection*, 136(10), 1328-1332.
 172. Özyörük, D. (2003). Respiratory syncytial virus infections in childhood. *STED*, 12, 94-6.
 173. Palmenberg, A. C., Spiro, D., Kuzmickas, R., Wang, S., Djikeng, A., Rathe, J. A., ... & Liggett, S. B. (2009). Sequencing and analyses of all known human rhinovirus genomes reveal structure and evolution. *Science*, 324(5923), 55-59.
 174. Paramore, L. C., Ciuryla, V., Ciesla, G., & Liu, L. (2004). Economic impact of respiratory syncytial virus-related illness in the US. *Pharmacoeconomics*, 22(5), 275-284.
 175. Parsania, M., Poopak, B., Pouriayeali, M. H., Haghighi, S., Amirkhani, A., & Nateghian, A. (2016). Detection of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by real-time polymerase chain reaction among hospitalized young children in Iran. *Jundishapur journal of microbiology*, 9(3).
 176. Pascalis, H., Temmam, S., Turpin, M., Rollot, O., Flahault, A., Carrat, F., ... & Dellagi, K. (2012). Intense co-circulation of non-influenza respiratory viruses during the first wave of pandemic influenza pH1N1/2009: a cohort study in Reunion Island. *PLoS One*, 7(9), e44755
 177. Patel, J. A., Nguyen, D. T., Revai, K., & Chonmaitree, T. (2007). Role of respiratory syncytial virus in acute otitis media: implications for vaccine development. *Vaccine*, 25(9), 1683-1689.
 178. Paynter, S., Ware, R. S., Sly, P. D., Weinstein, P., & Williams, G. (2015). Respiratory syncytial virus seasonality in tropical Australia. *Australian and New Zealand journal of public health*, 39(1), 8-10.
 179. Peiris, J. M., Tang, W. H., Chan, K. H., Khong, P. L., Guan, Y., Lau, Y. L., & Chiu, S. S. (2003). Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerging infectious diseases*, 9(6), 628.
 180. Peltola, V., Jartti, T., Putto-Laurila, A., Mertsola, J., Vainionpää, R., Waris, M., ... & Ruuskanen, O. (2009). Rhinovirus infections in children: A retrospective

- and prospective hospital-based study. *Journal of medical virology*, 81(10), 1831-1838.
181. Peret, T. C., Boivin, G., Li, Y., Couillard, M., Humphrey, C., Osterhaus, A. D., ... & Anderson, L. J. (2002). Characterization of human metapneumoviruses isolated from patients in North America. *Journal of Infectious Diseases*, 185(11), 1660-1663.
 182. Pérez-Ruiz, M., Pedrosa-Corral, I., Sanbonmatsu-Gámez, S., & Navarro-Marí, J. M. (2012). Suppl 1: Laboratory Detection of Respiratory Viruses by Automated Techniques. *The open virology journal*, 6, 151.
 183. Perlman, S., & Netland, J. (2009). Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nature reviews microbiology*, 7(6), 439.
 184. Pettigrew, M. M., Gent, J. F., Pyles, R. B., Miller, A. L., Nokso-Koivisto, J., & Chonmaitree, T. (2011). Viral-bacterial interactions and risk of acute otitis media complicating upper respiratory tract infection. *Journal of clinical microbiology*, 49(11), 3750-3755.
 185. Piedra, P. A., & Stark, A. R. (2012). Bronchiolitis in infants and children: Clinical features and diagnosis. G. Redding & MS Edwards, Up-To-Date. Retrieved from <http://www.uptodate.com>.
 186. Pitkaranta A, Virolainen A, Jero J, Arruda E, Hayden FG. Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1998; 102: 291–295.
 187. Price WH. The isolation of a new virus associated with respiratory clinical disease in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1956; 42: 892–896.
 188. Principi, N., Bosis, S., & Esposito, S. (2010). Effects of coronavirus infections in children. *Emerging infectious diseases*, 16(2), 183.
 189. Polack, F. P., Irusta, P. M., Hoffman, S. J., Schiatti, M. P., Melendi, G. A., Delgado, M. F., ... & Karron, R. A. (2005). The cysteine-rich region of respiratory syncytial virus attachment protein inhibits innate immunity elicited by the virus and endotoxin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(25), 8996-9001.

190. Poutanen, S. M., Low, D. E., Henry, B., Finkelstein, S., Rose, D., Green, K., ... & Chan, A. K. (2003). Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *New England Journal of Medicine*, 348(20), 1995-2005.
191. Radin, J. M., Katz, M. A., Tempia, S., Talla Nzussouo, N., Davis, R., Duque, J., ... & Bakamutumaho, B. (2012). Influenza surveillance in 15 countries in Africa, 2006–2010. *The Journal of infectious diseases*, 206(suppl_1), 14-21.
192. Ray, C. G., Minnich, L. L., Holberg, C. J., Shehab, Z. M., Wright, A. L., Barton, L. L., & Taussig, L. M. (1993). Respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses: possible influence of other agents. *The Group Health Medical Associates. The Pediatric infectious disease journal*, 12(1), 15-19.
193. Renois, F., Talmud, D., Huguenin, A., Moutte, L., Strady, C., Cousson, J., ... & Andréoletti, L. (2010). Rapid detection of respiratory tract viral infections and coinfections in patients with influenza-like illnesses by use of reverse transcription-PCR DNA microarray systems. *Journal of clinical microbiology*, 48(11), 3836-3842.
194. Richard, N., Komurian-Pradel, F., Javouhey, E., Perret, M., Rajoharison, A., Bagnaud, A., ... & Paranhos-Baccalà, G. (2008). The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *The Pediatric infectious disease journal*, 27(3), 213-217.
195. Richter, J., Panayiotou, C., Tryfonos, C., Koptides, D., Koliou, M., Kalogirou, N., ... & Christodoulou, C. (2016). Aetiology of acute respiratory tract infections in hospitalised children in cyprus. *PloS one*, 11(1), e0147041.
196. Ruohola, A., Waris, M., Allander, T., Ziegler, T., Heikkinen, T., & Ruuskanen, O. (2009). Viral etiology of common cold in children, Finland. *Emerging infectious diseases*, 15(2), 344.
197. Russell, K. L., Hawksworth, A. W., Ryan, M. A., Strickler, J., Irvine, M., Hansen, C. J., ... & Gaydos, J. C. (2006). Vaccine-preventable adenoviral respiratory illness in US military recruits, 1999–2004. *Vaccine*, 24(15), 2835-2842.
198. Sánchez, M. P., Erdman, D. D., Török, T. J., Freeman, C. J., & Mátyás, B. T. (1997). Outbreak of adenovirus 35 pneumonia among adult residents and staff of a chronic care psychiatric facility. *Journal of Infectious Diseases*, 176(3), 760-763.

199. Sanchez, J. L., Binn, L. N., Innis, B. L., Reynolds, R. D., Lee, T., Mitchell-Raymundo, F., ... & Conolly, J. (2001). Epidemic of adenovirus-induced respiratory illness among US military recruits: Epidemiologic and immunologic risk factors in healthy, young adults. *Journal of Medical Virology*, 65(4), 710-718.
200. Schieble, J. H., Fox, V. L., & Lennette, E. H. (1967). A probable new human picornavirus associated with respiratory disease. *American journal of epidemiology*, 85(2), 297-310.
201. Schildgen, O., Qiu, J., Soderlund-Venermo, M., 2012. Genomic features of the human bocaviruses. *Future Virol.* 7, 31–39.
202. Schnepf, N., Resche-Rigon, M., Chaillon, A., Scemla, A., Gras, G., Semoun, O., ... & LeGoff, J. (2011). High burden of non-influenza viruses in influenza-like illness in the early weeks of H1N1v epidemic in France. *PloS one*, 6(8), e23514.
203. Sexton, D., McClain, M., Hirsch, M. S., Aronson, M. D., & Sokol, H. N. (2011). The common cold in adults: diagnosis and clinical features. UpTo-Date Homepage Internet.
204. Shay, D. K., Holman, R. C., Newman, R. D., Liu, L. L., Stout, J. W., & Anderson, L. J. (1999). Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *Jama*, 282(15), 1440-1446.
205. Sigurs, N., Gustafsson, P. M., Bjarnason, R., Lundberg, F., Schmidt, S., Sigurbergsson, F., & Kjellman, B. (2005). Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 171(2), 137-141.
206. Simoes, E. A. (1999). Respiratory syncytial virus infection. *The Lancet*, 354(9181), 847-852.
207. Singh, S. K. (Ed.). (2014). *Human Respiratory Viral Infections*. CRC Press.
208. Sharland, M., Butler, K., Cant, A., Dagan, R., Davies, G., de Groot, R., ... & Giaquinto, C. (Eds.). (2016). *Manual of childhood infections: the blue book*. Oxford University Press.
209. Situation Reports. Erişim 10.01.2018,
http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/
210. Söderlund-Venermo, M., Lahtinen, A., Jartti, T., Hedman, L., Kempainen, K., Lehtinen, P., ... & Hedman, K. (2009). Clinical assessment and improved

- diagnosis of bocavirus-induced wheezing in children, Finland. *Emerging infectious diseases*, 15(9), 1423.
211. Sözerl, B., Gülen, F., Demir, E., Tanaç, R., Altınöz, S., & Zeyrek, C. D. (2009). Parainfluenza virus in frequently recurrent wheezing. *Türkiye Klinikleri Pediatri*, 18(3), 181-185.
 212. Stokes, K. L., Chi, M. H., Sakamoto, K., Newcomb, D. C., Currier, M. G., Huckabee, M. M., ... & Hotard, A. (2011). Differential pathogenesis of respiratory syncytial virus clinical isolates in BALB/c mice. *Journal of virology*, 85(12), 5782-5793.
 213. Sun, Y., Chen, A.Y., Cheng, F., Guan, W., Johnson, F.B., Qiu, J., 2009. Molecular characterization of infectious clones of the minute virus of canines reveals unique features of bocaviruses. *J. Virol.* 83, 3956–3967.
 214. Suntronwong, N., Klinfueng, S., Vichiwattana, P., Korkong, S., Thongmee, T., Vongpunsawad, S., & Poovorawan, Y. (2017). Genetic and antigenic divergence in the influenza A (H3N2) virus circulating between 2016 and 2017 in Thailand. *PloS one*, 12(12), e0189511.
 215. Sürmeli-Onay, Ö., Karhan, A., Güçer, Ş., Karagöz, T., & Yurdakök, M. (2012). Postmortem tanı alan fatal adenoviral pnömoni: Bir yenidoğan olgusu. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi*, 55(2).
 216. Taubenberger, J. K., & Morens, D. M. (2006). 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Rev Biomed*, 17, 69-79.
 217. Tapparel, C., L'Huillier, A. G., Rougemont, A. L., Beghetti, M., Barazzzone-Argiroffo, C., & Kaiser, L. (2009). Pneumonia and pericarditis in a child with HRV-C infection: a case report. *Journal of Clinical Virology*, 45(2), 157-160.
 218. The World Bank. Issue briefs. Animal and pandemic influenza. (2012). Erişim 13.08.2012, <http://go.worldbank.org/E3NZHTSNE0>
 219. Thomas, E. E., & Book, L. E. (1991). Comparison of two rapid methods for detection of respiratory syncytial virus (RSV)(Testpack RSV and ortho RSV ELISA) with direct immunofluorescence and virus isolation for the diagnosis of pediatric RSV infection. *Journal of clinical microbiology*, 29(3), 632-635.
 220. Thompson, W. W., Shay, D. K., Weintraub, E., Brammer, L., Cox, N., Anderson, L. J., & Fukuda, K. (2003). Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *Jama*, 289(2), 179-186.

221. Thongpan, I., Suntronwong, N., Vichaiwattana, P., Wanlapakorn, N., Vongpunsawad, S., & Poovorawan, Y. (2019). Respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, and influenza virus infection in Bangkok, 2016-2017. *PeerJ*, 7, e6748.
222. Tripp, R. A., Jones, L. P., Haynes, L. M., Zheng, H., Murphy, P. M., & Anderson, L. J. (2001). CX3C chemokine mimicry by respiratory syncytial virus G glycoprotein. *Nature immunology*, 2(8), 732.
223. Troy, N. M., & Bosco, A. (2016). Respiratory viral infections and host responses; insights from genomics. *Respiratory research*, 17(1), 156.
224. Tsunetsugu-Yokota, Y. (2008). Large-scale preparation of UV-inactivated SARS coronavirus virions for vaccine antigen. In *SARS-and Other Coronaviruses* (pp. 119-126). Humana Press, Totowa, NJ.
225. ULAŞLI, M. (2013). Coronavirüslerin replikasyonları. *Gaziantep Medical Journal*, 19(3), 141-148.
226. Xiang, Z., Gonzalez, R., Xie, Z., Xiao, Y., Chen, L., Li, Y., ... & Geng, R. (2008). Human rhinovirus group C infection in children with lower respiratory tract infection. *Emerging infectious diseases*, 14(10), 1665.
227. van den Bergh, M. R., Biesbroek, G., Rossen, J. W., de Steenhuijsen Pijters, W. A., Bosch, A. A., van Gils, E. J., ... & Bogaert, D. (2012). Associations between pathogens in the upper respiratory tract of young children: interplay between viruses and bacteria. *PloS one*, 7(10), e47711.
228. Van den Hoogen, B. G., de Jong, J. C., Groen, J., Kuiken, T., de Groot, R., Fouchier, R. A., & Osterhaus, A. D. (2001). A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nature medicine*, 7(6), 719.
229. van der Hoek, L., Pyrc, K., Jebbink, M. F., Vermeulen-Oost, W., Berkhout, R. J., Wolthers, K. C., ... & Berkhout, B. (2004). Identification of a new human coronavirus. *Nature medicine*, 10(4), 368.
230. van der Hoek, L., Sure, K., Ihorst, G., Stang, A., Pyrc, K., Jebbink, M. F., ... & Überla, K. (2005). Croup is associated with the novel coronavirus NL63. *PLoS medicine*, 2(8), e240.
231. Van Riel DA. (2010) Thesis: A critical role of cell tropism for the pathogenesis of influenza. PhD Dissertation. Rotterdam, 2010: 11–4.

232. Van Woensel, J. B. M., Bos, A. P., Lutter, R., Rossen, J. W. A., & Schuurman, R. (2006). Absence of human metapneumovirus co-infection in cases of severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatric pulmonology*, 41(9), 872-874.
233. Vandini, S., Corvaglia, L., Alessandrini, R., Aquilano, G., Marsico, C., Spinelli, M., ... & Faldella, G. (2013). Respiratory syncytial virus infection in infants and correlation with meteorological factors and air pollutants. *Italian journal of pediatrics*, 39(1), 1.
234. Vareille, M., Kieninger, E., Edwards, M. R., & Regamey, N. (2011). The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses. *Clinical microbiology reviews*, 24(1), 210-229.
235. Watkiss, E. R. (2012). Pathogenesis of respiratory syncytial virus. *Current opinion in virology*, 2(3), 300-305.
236. Webster, R. G., Monto, A. S., Braciale, T. J., & Lamb, R. A. (2014). *Textbook of influenza*. John Wiley & Sons, 3-18.
237. Wevers, B. A., & van der Hoek, L. (2009). Recently discovered human coronaviruses. *Clinics in laboratory medicine*, 29(4), 715-724.
238. Whimbey E, Champlin RE, Couch RB et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 778–782.
239. Wilkesmann, A., Schildgen, O., Eis-Hübinger, A. M., Geikowski, T., Glatzel, T., Lentze, M. J., ... & Simon, A. (2006). Human metapneumovirus infections cause similar symptoms and clinical severity as respiratory syncytial virus infections. *European journal of pediatrics*, 165(7), 467-475.
240. Williams, B. G., Gouws, E., Boschi-Pinto, C., Bryce, J., & Dye, C. (2002). Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *The Lancet infectious diseases*, 2(1), 25-32.
241. Williams, J. V., Wang, C. K., Yang, C. F., Tollefson, S. J., House, F. S., Heck, J. M., ... & Chu, D. (2006). The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. *The Journal of infectious diseases*, 193(3), 387-395.
242. Williams, J. V., Harris, P. A., Tollefson, S. J., Halburnt-Rush, L. L., Pingsterhaus, J. M., Edwards, K. M., ... & Crowe Jr, J. E. (2004). Human

- metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *New England Journal of Medicine*, 350(5), 443-450.
243. WHO. Acute respiratory infections. 2012. Erişim 20.05.2018, http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/.
 244. WHO. Programmes and projects. Immunization, vaccines and biologicals: influenza. 2008. Erişim 20.05.2018, <http://www.who.int/immunization/topics/influenza/en/index.html>
 245. Wolf, D. G., Greenberg, D., Shemer-Avni, Y., Givon-Lavi, N., Bar-Ziv, J., & Dagan, R. (2010). Association of human metapneumovirus with radiologically diagnosed community-acquired alveolar pneumonia in young children. *The Journal of pediatrics*, 156(1), 115-120.
 246. Zaki, A. M., Van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D., & Fouchier, R. A. (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*, 367(19), 1814-1820.
 247. Zambon, M. C., Stockton, J. D., Clewley, J. P., & Fleming, D. M. (2001). Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness: an observational study. *The Lancet*, 358(9291), 1410-1416.
 248. Zhang, D., He, Z., Xu, L., Zhu, X., Wu, J., Wen, W., ... & Li, M. (2014). Epidemiology characteristics of respiratory viruses found in children and adults with respiratory tract infections in southern China. *International Journal of Infectious Diseases*, 25, 159-164.
 249. Zheng, B. J., Du, L. Y., Zhao, G. Y., Lin, Y. P., Sui, H. Y., Chan, C., ... & Yuen, K. Y. (2008). Studies of SARS virus vaccines. *Hong Kong Medical Journal*.

ETİK KURUL KARARI



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



Sayı : 138

Tarih : 13.02.2017

Konu : Prof. Dr. Osman Şadi YENEN hk.

Sayın Prof. Dr. Osman Şadi YENEN
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İlg: Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalının 03/02/2017 gün ve 47327 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Yüksek Lisans Öğrencisi Kübra YURTCU' nun yürüteceği 2017/118 dosya numaralı "Viral Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Influenza Virüslerinin Sıklığı ve Diğer Solunum Yolu Virüsleri Arasındaki Yerinin Araştırılması" başlıklı çalışma kurulumuzun 10/02/2017 gün ve 03 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

VİRAL SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA INFLUENZA
VİRÜSLERİNİN SIKLIĞI VE DİĞER SOLUNUM YOLU
VİRÜSLERİ ARASINDAKİ YERİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

%**6**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**4**

İNTERNET
KAYNAKLARI

%**4**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	KÜBRA	Soyadı	İLİKÇİ
Doğ.Yeri	ÜSKÜDAR	Doğ.Tar.	17.10.1989
Email	kubrayurtcu@hotmail.com	Uyruğu	T.C.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Ege Üniversitesi	2013
Lise	Hasan Şadoğlu Lisesi	2008

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	iyi	iyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):