

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

**2020-2021 KIŞ SEZONUNDA SARS CoV-2 VE DİĞER
SOLUNUMSAL VİRÜSLERİN SÜRVEYANSI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ayşe Betül ŞAHİN

Enstitü Anabilim Dalı: Tıbbi Mikrobiyoloji

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ

Aralık - 2021

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

2020-2021 KIŞ SEZONUNDA SARS CoV-2 VE DİĞER
SOLUNUMSAL VİRÜSLERİN SÜRVEYANSI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ayşe Betül ŞAHİN

Enstitü Anabilim Dalı: Tıbbi Mikrobiyoloji

“Bu tez .../.../2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oy birliği / Oy çokluğu ile kabul edilmiştir.”

JÜRİ ÜYESİ	KANAATI	İMZA

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Giriřimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 11/09/2020 tarihinde 515 sayılı karar numarası ile onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Ayşe Betül ŞAHİN

15/12/2021

RESİM LİSTESİ

Resim 1. BİO-RAD CFX96 Real Time PCR cihazı..... 40



SUMMARY

Surveillance of SARS CoV-2 and Other Respiratory Viruses in 2020-2021 Winter Season

INTRODUCTION AND AIM: In this study; While the global COVID-19 epidemic continues to seriously threaten the society with its new mutations, it is aimed to investigate the surveillance of SARS CoV-2 and other respiratory viruses in respiratory tract samples in Sakarya province in the winter season of 2020-2021.

MATERIALS AND METHODS: This study was studied from the concealed respiratory tract samples of patients who applied to Sakarya Training and Research Hospital with URTI or LRTI symptoms in the winter season of 2020-2021. Demographic information of the patients was obtained from the records and the data collection form planned for this study. The samples included in the study were studied in Influenza A/B, SARS CoV-2, RSV multiplex Real Time PCR kit (Diagnovital, TR) and BIO-RAD CFX-96 C1000 Touch Real-time system (Bio-Rad Laboratories).

RESULTS: Of the 200 patients diagnosed with URTI/LRTI, 109 (54.5%) were male and 91 (45.5%) were female. SARS CoV-2 was found in 57 of the samples (28.5%), and RSV PCR was positive in 3 (1.5%) of the samples. Influenza A/B PCR positivity was not defined in the study. According to the statistical analysis results of the patients, the most common clinical findings of COVID-19 were found to be dyspnea 63 (31.8%), fever 62 (31.0%) and sneezing 56 (35.9), respectively.

CONCLUSION: Due to the conditions, only 3 main viral agents could be investigated in the study. RSV was frequently identified as an important factor in pediatric patients, whereas influenza -which may be related to social and individual measures (mask, distance, hygiene)- was not detected in any sample. It will be meaningful to support the data with further studies.

Keywords: Respiratory viruses, SARS CoV-2, Influenza, RSV, PCR

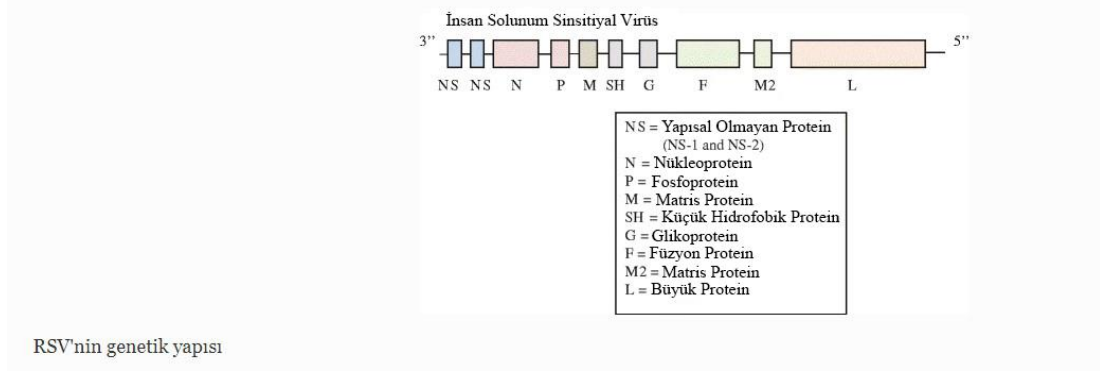
ilişkilendirilmiştir (Amrane et al 2020, Kurtaran 2014, Ellis JS 2002; Yücel ve Görmez 2019).

4. *Coronaviridae* ailesi

Günümüzde insanlarda hastalığa neden olan yedi CoV tespit edilmiştir: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoVOC43, HKU1-CoV, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS CoV-2 güs). Son üçü ağır enfeksiyonlara neden olmaktadır (Wang et al 2020; Yuan M et al 2020).

Bu çalışmanın amacı, Sakarya ilinde 2020-2021 kış sezonunda SARS CoV2 ve diğer solunumsal virüslerin sürveyansını belirlemektir.

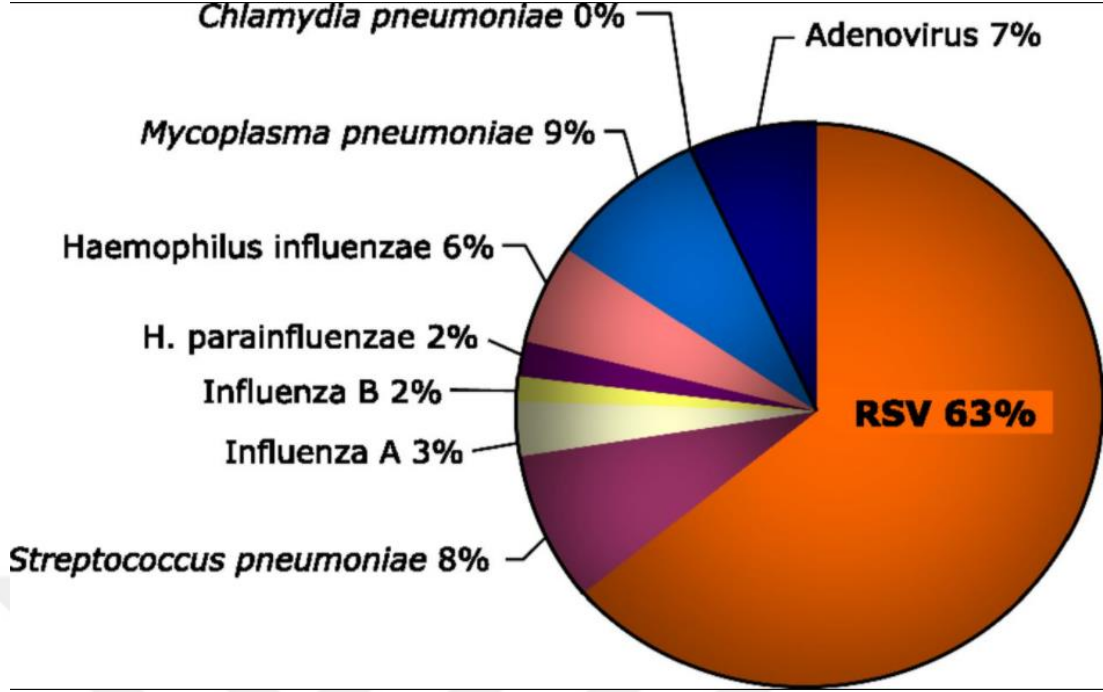




Şekil 1. Respiratuvar Sinsityal Virüs (Borchers et al 2013)

2.1.2. Epidemiyoloji

Respiratuvall Sinsityal Virüs, RSV-A ve RSV-B olmak üzere iki ana antijenik alt gruba sahiptir. Her iki alt tipin suşları sıklıkla aynı anda dolaşımındadır, ancak genellikle alt tiplerden biri baskındır (Gilca et al 2006 ; Imaz et al 2000). Moleküler analizlerin sonuçları, herhangi bir mevsim ve bölgede birkaç genotipin aynı anda mevcut olduğunu, ancak komşu bölgelerde bile dolaşımdaki suşların farklı olabileceğini göstermektedir (Peret et al 2000). Çocukların %60-70'inin 1 yaşına kadar ve hemen hemen tamamının 2 yaşına kadar RSV ile enfekte olduğu raporlanmıştır (Stein et al 2017). Bu virüsün dünya çapında 5 yaş altı çocuklarda yılda yaklaşık 33,8 milyon yeni akut alt solunum yolu enfeksiyonu epizoduna neden olduğu ve 2015 yılında 5 yaş altı çocuklarda 3,2 milyon hastaneye yatış ve 59600 ölümlle sonuçlandığı tahmin edilmektedir (Shi et al 2017). Özetle, RSV pediatrik hastalarda bronşiyolit ve pnömoninin en sık nedenidir (Şekil 2).



Şekil 2. Çocuklarda akut solunum yolu enfeksiyonlarının etiolojisi. (Piedimonte and Perez, 2015).

2.1.3. Patogenez

RSV enfeksiyonunun bulaşması, enfekte bireylerin solunum salgılarının nazofaringeal veya konjonktival mukozaya inokülasyonu yoluyla gerçekleşir. Virüs sert yüzeylerde 6 saate kadar, lastik eldivenlerde 1,5 saat ve ciltte 20 dakika canlılığını sürdürebilmektedir (Hall et al. 2001). Kuluçka süresi 2 ila 8 gün arasında değişir ve immün kompetan kişiler virüsü 3 haftaya kadar yayabilir, ancak ortalama olarak bu yaklaşık 8 gün ile sınırlıdır. Bununla birlikte, bağışıklığı baskılanmış bireylerde viral yayılma birkaç ay sürebilir (Piedimonte and Perez, 2015).

RSV enfeksiyonu nazofaringeal epitelde başlar, ancak daha sonra hızla yayılır ve bu virüsün replikasyonunun en fazla olduğu terminal bronşiyollere ulaşır (Gadomski and Bhalese 2006). İlk cevap olarak iltihap alanında artan polimorfonükleer yerini lenfomononükleer infiltrasyona ve artan mikrovasküler geçirgenliğe bırakır ve bu da peribronşiyolar dokularında submukozal ödem ve şişmeye yol açar. Mukus salgılarının miktarı ve viskozitesi artar ve siliyer epitel kaybının da etkisiyle ortamda

olan ribavirin vardır. Birkaç RNA virüsünde uygulanabilen bir nükleozid analogudur ve RSV'ye karşı in vitro aktivite gösterir ve aerosol şeklinde uygulanabilir (Perk and Özdil 2018).

2.2. RHINOVİRÜS

2.2.1. Virüsün Yapısı

Rinovirüs, yaklaşık 30 nm çapında zarfsız bir virüstür. İkozaedral kapsid, 7.2 kb'lik pozitif polariteli tek sarmallı bir RNA viral genomunu çevreler (Jakobs et al 2013). 4 viral kapsid proteininden oluşur. VP1, VP2, VP3 hücre yüzeyinde bulunurken, VP4 kapsidin altında bulunur. Ayrıca 2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 3C ve 3D'yi içeren birkaç yapısal olmayan protein vardır. (Jensen et al 2015).

Reseptör tipine bağlı olarak virüs alımı, klatrine bağımlı veya bağımsız endositoz veya makropinositoz yoluyla gerçekleşir (Şekil 3). Viryonlar daha sonra hidrofobik subviral partiküller veren konformasyonel değişikliklere uğrar. Bu süreç, ICAM-1 ve endozomlardaki düşük pH ortamı tarafından başlatılır. Virüsün genomunun, endozom membranını viral proteinler tarafından oluşturulan bir gözenek yoluyla veya membran rüptürünü takiben sitozole geçtiği düşünülmektedir. Sitozolün içine girdikten sonra, konakçı hücre ribozomu, pozitif polariteli, tek sarmallı RNA'yı sonunda çeşitli parçalarına işlenen bir poliproteine çevirir (Fuchese and Blaas 2010).

edebilmesi sebebiyle düşük duyarlılığa sahiptir. Bu çalışmada hasta örneklerinden multiplaks RT PCR kiti ile SARS CoV-2, influenza ve RSV araştırması yapılmıştır.

Literatürde farklı PCR testlerinin duyarlılıkları ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Farklı PCR kitlerinin analitik duyarlılıkları da farklı olabileceğinden ve laboratuvarlar arasında farklı ekstraksiyon prosedürleri kullandığından Ct değerlerine dayalı olarak rapor edilen gerçek viral yükü doğru bir şekilde belirlemek çok zordur (Rozenberg Gilad et al 2021). İdeal olarak, kantitatif PCR sonuçları, Ct değerlerinden ziyade viral RNA kopyalarında rapor edilmelidir. Bununla birlikte, örnekte tespit edilen hedef viral RNA kopyalarının sayısı ile ifade edilen viral yükün doğru hesaplanması, kalibre edilmiş standartların kullanılmasını gerektirir. Ancak pandemi nedeni ile günümüzde aşırı iş yüküyle mücadele eden birçok tanı laboratuvarı için bu süreç pratik değildir. Gerçekleşen bu çalışmada da klinik örneklerin tamamı kalitatif olarak çalışılmış olup viral yük kaydedilmemiştir. Ancak düşük Ct değerlerinde amplifiye olmuş hasta örneklerinde yüksek viral yükten söz edilebilir.

Gelecekte, SARS CoV-2 ve influenza virüsleri A/B'nin birlikte dolaşımı muhtemeldir. Klinik bir bakış açısından, iki hastalık varlığının farklılaşması hasta yönetimi için çok önemlidir. Sieber ve arkadaşlarının hastaneye başvuru sırasında COVID-19 ile mevsimsel grip hastaları arasındaki klinik farklılıkları tespit etmeyi amaçladıkları bir çalışmada, klinik sunum spektrumunun COVID-19 ve influenza hastaları arasında önemli ölçüde örtüştüğü gösterilmiştir. Çalışmada bu hastaları ayırt etmeye yardımcı olabilecek birkaç değişken üzerinde durulmuş ve COVID-19 ile influenza arasında en iyi ayırım yapan değişkenin, semptomların başlaması ile hastaneye başvuru arasındaki süre olduğu bildirilmiştir. Bu bulgunun, COVID-19 hastalarında semptomların başlamasından sonraki 5-8. günlerde klinik kötüleşme yaygın olarak meydana gelmekte ve bu da hastaların tıbbi bakım aramasına neden olmaktadır. Yazarlar COVID-19 ve influenza hastaları arasındaki bu önemli farkın, daha önce başka bir çalışma tarafından rapor edilmediğini savunmuşlardır. Bununla birlikte, çoğu COVID-19 hastasının hastaneye geldiği sırada yürürlükte olan halka açık karantina önlemlerinin, bazı hastalarda semptomların başlaması ile hastaneye kabul arasındaki gecikme süresini uzatmış olabileceğini vurgulamışlardır.

Semptomlarla ilgili olarak, COVID-19'u influenza hastalarından ayırt etmenin zor olduğu bildirilmiş, ateş ve öksürüğün her iki hasta grubunda da sık görülen semptomlar olduğu kaydedilmiştir. Ayrıca çalışmada COVID-19 hastalarında biraz daha düşük oksijen doygunluğu ile uyumlu olarak, grip hastalarından daha fazla nefes darlığı olan COVID-19 hastası gözlemlenmiştir (Sieber, P et al 2021). Öte yandan bazı çalışmalarda raporlanan koryza, burun tıkanıklığı ve boğaz ağrısı gibi semptomların COVID-19 hastaları arasında daha az yaygın olduğu sonucuna varılmış, İnfluenza hastalarında balgam üretiminin daha sık meydana geldiği bildirilmiştir. Baş ağrısı, literatürle uyumlu olarak COVID-19 hastalarına (%31) kıyasla grip (%43) biraz daha yaygın olarak değerlendirilmiştir (Zayet S et al 2020; Faury H et al 2020). Bizim çalışmamızda hastaların klinik semptomları arasında %48,5 baş ağrısı olarak kaydedilmiştir. Ayrıca pandeminin erken dönemlerinde koku veya tat kaybının olup olmadığını rutin olarak sorguladığımız hasta verileri neticesinde bu semptomların COVID-19 ile spesifik olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmada hiç İnfluenza pozitifliği tespit edilmemiş olması ve örnek sayımızın az olması iki hastalığın kliniğinin karşılaştırılmasına yeterli olanak sağlamamıştır. Ayrıca mevsimsel influzanın klinik sunumu, dolaşımdaki alt tiplerdeki farklılıklar nedeniyle yıldan yıla değişebilir.

SARS CoV-2'nin dolaşımdaki mevcut solunum yolu virüsleri üzerindeki interferans etkisi ve viral solunum yolu hastalığının diğerlerinden farkı halen belirsizliğini hala korumaktadır. Genel olarak, şiddetli viral solunum yolu(SARS) hastalığı, altta yatan kronik akciğer hastalıkları olanları daha ciddi şekilde etkilemektedir. Hastanede yatan yetişkinlerde SARS CoV-2 ve diğer solunum yolu virüs hastalıklarının prevalansı ve klinik özellikleri üzerindeki etkisini değerlendirildiği literatürde birçok çalışma bulunmaktadır (Chan et al 2018).

Poole ve arkadaşlarının (Poole et al 2020) yetişkinler üzerinde yaptıkları bir çalışmada Birleşik Krallık'ta COVID-19 pandemisinin Mart-Mayıs 2020 tarihinde zirve yaptığı sırada hastanede yatan yetişkinlerde diğer virüslerin tespitinde önceki yıllara kıyasla dramatik bir düşüş olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada COVID-19 pandemisinden önce ise, akut solunum yolu hastalığı ile başvuran hastaların neredeyse yarısında bir solunum virüsü tespit edildiği bildirilmiştir. Çalışmada bu virüsleri pandemi yılı olan

2020'de karşılaştırılabilir bir hasta kohortunun yalnızca %4'ünde tespit edilebilmiştir. Mevsimsel solunum virüsleri tipik olarak daha kısa bir kuluçka süresine sahiptir. Bu nedenle, bu virüslerin bulaşması, sosyal mesafe önlemlerinin etkilerinden ve ülke çapında uygulanan karantinadan etkilenmiş olabileceği ifade edilmiştir (Poole et al 2020). Türkiye halk sağlığı kurumu verilerine bakıldığı zaman 2018-2019 sezonunda akut solunum yolu hastalığıyla başvuran toplam 3636 hastanın 945 (%26,0) tanesinde influenza pozitif iken, 2019-2020 sezonunda çalışılan toplam 3085 hastanın 1044 (%33,8) tanesinde influenza pozitif olarak belirlenmiştir. Pandemi yılı olan 2020-2021 sezonunda çalışılan toplam 807 hastanın 1 (%0,1) tanesinde influenza pozitif bulunmuştur (<https://grip.gov.tr/tr/haftalik-influenza-raporu>). Dünya ve Türkiye verileri ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da 2020 yılı kış sezonunda hiç İnfluenza A veya B için PCR pozitifliği kaydedilmemiştir. SARS CoV-2 pandemisi devam ederken hiçbir klinik örnekte İnfluenza A/B pozitifliği saptanmamış olması COVID 19'un predominant olduğunu göstermekte veya COVID 19 için alınan önlemlerin İnfluenza sıklığını da azaltmış olabileceğini düşündürmüştür. Virüslere karşı önleyici tedbir öncesi ve sonrası verileri içeren geriye dönük ve/veya ileriye dönük bir çalışma, virüsler arasındaki enfektivite farkını daha iyi açığa çıkaracaktır. Bu çalışma, viral interferansın diğer solunum yolu virüslerinin prevalansının azalmasında rol oynamış olabileceği ihtimalini göstermiştir.

Küresel ölçekte sezonal koronavirüslerin (sCoV) mevsimselliği hakkında çok az şey bilinmektedir. sCoV'lerin mevsimselliğine ilişkin verilerin sistematik incelendiği Li You ve arkadaşlarının 21 ülkeden elde edilen verilerle gerçekleştirdiği bir çalışmada sCoV, influenza virüsü ve respiratuar sinsityal virüsün sezonal dağılımı modellenmiş ve Çin dışındaki ılıman bölgelerin çoğunda kış aylarında sCoV'ler yaygınken, sCoV'ler Çin'de ve tropik bölgelerde daha az mevsimsel olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Çalışmada Çin dışındaki ılıman bölgelerde, yıllık sCoV vakalarının %53,1'i İnfluenza mevsiminde meydana geldiği ve sCoV vakalarının %49,6'sı respiratuar sinsityal virüs mevsiminde ortaya çıktığı raporlanmıştır. Bu durum yüksek bağıl nem ile birlikte düşük sıcaklık, daha yüksek sCoV aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca ılıman bölgelerde tüm sCoV türleri için benzer kış salgınları gözlemlenirken Çin'in ılıman bölgelerindeki sCoV aktivitesinin daha az mevsimsel olduğu ve yüksek sCoV aktivitesinin yaz, sonbahar ve kış aylarında görüldüğü

gözlemlenmiştir. Çin dışındaki ılıman bölgelerde, yıllık sCoV vakalarının yaklaşık %50'si influenza ve RSV mevsiminde meydana gelmekle iken, sCoV aktivitesi ile influenza virüsü ve RSV aktivitesi arasında önemli bir örtüşme olduğu kaydedilmiştir. . sCoV'lerden daha ciddi hastalıklara neden olan SARS CoV-2, influenza virüsü ve RSV ile aynı mevsimde dolaşıma girerse, her ikisi de morbidite ve mortalite açısından sağlık sistemleri için büyük bir sıkıntı olabileceği öne sürülmüştür (You Li et al 2020; Shi T et al 2017). Bizim çalışmamızda farklı sCoV türlerinin mevsimselliği, SARS CoV-2 ve sCoV'ler arasındaki etkileşimin anlaşılmasında epidemiyoloji ve geniş kapsamlı modelleme çalışmaları yapılmamış olup 2020-2021 kış sezonunda bölgesel olarak dolaşımda sadece SARS COV-2 ve RSV tespit edilmiştir. RSV ve SARS CoV-2 için PCR pozitiflik yüzdesi sırasıyla %1,5 ve %29,5 olarak analiz edilmiştir. Influenza A veya B için PCR pozitifliği saptanamamıştır. Bu durum örnek sayısının az olmasından da kaynaklanıyor olabilir. Aşılama dahilinde pandemi sonrası mevsimsel dolaşıma geçişebilecek bazı virüsler hakkında çalışmamızın bazı ipuçları sunacağını ve literatürdeki bilgi havuzuna katkıda bulunacağı düşünülmüştür.

Gilad ve arkadaşlarının yapmış olduğu sistematik bir derlemede pozitif moleküler testleri olan hastalarda COVID-19 viral kültür pozitifliği hakkındaki veriler analiz edilmiştir. İmmün yanıtı iyi hafif semptomlu olanlarda, PCR testleri hala pozitif olsa bile hemen hemen tüm hastalar (~%99) 10. günden sonra hücre kültürü negatif bulunmuştur. Çalışmada; ciddi semptomları olan COVID-19'lu hastalarda veya bağışıklığı baskılanmış konakçılar arasında, viral kültürlerin 32 güne kadar pozitif kalabildiği rapor edilmiştir. İlgili çalışmada, pozitif PCR sonucu olan hemen hemen tüm hastalarda Ct> 35 veya hesaplanmış bir viral kopya 1.2×10^3 kopya / ml'den az olanlarda kültür negatif bulunmuştur. Ct değeri 41 olarak analiz edilen tek bir klinik numuneden elde edilen pozitif kültür sonucu istisnadır ve Ct değerleri 30-35'in üzerinde olan numunelerin bulaşıcı olmadığını gösteren literatür verileri ışığında daha fazla araştırma yapılması tavsiye edilmiştir (Rozenberg Gilad et al 2021). Bu çalışmada sadece kalitatif multipleks RT-PCR ile amplifikasyon değerlendirilmiş ve kış sezonunda toplanan PCR pozitif klinik örneklerin yarısından fazlasında Ct değeri 25 ve daha düşük olarak tespit edilmiştir. Bu Ct değeri numunelerde göreceli olarak yüksek viral yük olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda viral yük tayini ve güvenlik sınırlamaları nedeniyle hücre kültürü çalışılmamıştır. Bu durum çalışmamızın

kısıtlılığdır, çünkü verilerimiz arasında bağışıklığı iyi olup ciddi semptomu olmayan bazı hasta örneklerinde PCR pozitifliği tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz verilerde saptanabilir viral RNA'nın enfektif viral partikül olduğunun desteklenebilmesi için hücre kültürü gerekebilir.

Yakın zamanda Butler-Laporte ve ark. tarafından SARS CoV-2 tespiti için tükürük ve NPS örnekleri arasındaki karşılaştırmalı performans çalışmaları kullanılarak gerçekleştirilen bir meta-analizde, tükürükten RT-PCR viral tespiti için tanısal duyarlılığın %60,6 ila %89,4 arasında olduğunu bildirilmiştir. Çalışmada 452 ikili numunede, NPS pozitif numuneler ile doğrudan RT-PCR reaksiyonunda kullanılan tükürük numuneleri arasında %83,9'luk bir uyum gözlenmiştir. Vogels ve meslektaşları tarafından belirtildiği gibi, duyarlılık üzerinde önemli bir etki olmaksızın RNA ekstraksiyon adımının atlanabileceğini gösterilmiştir (Butler-Laporte G et al 2020; Vogels CBF et al 2020). NPS örnekleri dışında tükürük de dahil diğer klinik örneklerin birbirlerine göre üstünlükleri ve dezavantajları vardır. Bizim analizlerimizde sadece kombine boğaz/burun sürüntüsü örnekleri kullanılmış RNA ekstraksiyonu için ilave bir işlem yapılmamıştır.

Verilerimiz, respiratuvar virüs enfeksiyonlarının ortaya çıkması ve eski yıllara göre daha az sıklıkta saptanmasının, yalnızca SARS CoV-2'ye karşı alınan karantina önlemlerinin etkinliğini yansıtmakla kalmayıp aynı zamanda karantina yöntemleri ve süresinin solunum yolu virüslerinin bulaşması üzerindeki etkilerini de gösterdiğine dair kanıtlar sunmaktadır. Literatür verileri karantinanın başlamasından sonraki bir hafta içinde vakalarda ciddi azalma olduğu gerçeği ile uyumludur. Bu, analiz edilen virüslerin kısa kuluçka süreleri ile açıklanabilir.

Çalışmamızın kısıtı olarak, araştırmanın Sakarya ilinde tek bir merkezde yapılmış olup bir başka merkez ile karşılaştırma olanağının olmaması sayılabilir. Ayrıca, kişilerin İnfluenza ve SARS CoV-2 aşılama durumlarına da ulaşamamıştır. En son veriler henüz mevcut olmasa da aşılama oranının 2021-2022'de önemli ölçüde değişeceği muhtemeldir. Bu bağlamda, önleyici sosyal önlemlerin influenza enfeksiyon prevalansını azaltıp azaltmadığını daha ileri çalışmalar ile doğrulamalıdır. 2020-2021 kış sezonunda solunum yolu viral patojenlerin çalışılması planlamasında ekonomik gerekçelerle SARS CoV-2 semptomları ile karışma ihtimali en yüksek olan RSV ve

influenza virüslerinin incelemesi yapılabilmektedir. COVID-19 pandemisi döneminde maske, mesafe, hijyen gibi alınan önlemler influenza virüsünün görülmesini en aza indirmiştir. Muhtemelen bu sebepten dolayı çalışmamıza dahil edilen örneklerde influenza tespit edilememiştir. RSV görülme sıklığı çocuk hasta yaş grubunda daha çok olmasından ötürü çalışmamıza dahil edilen 200 örnek arasında RSV tespiti çocuk yaş grubunda olmuştur. Bu çalışma, sıkı önlemler alınması, insan hayatını daha uzun süre daha ciddi şekilde etkileyen influenza A/B ve SARS CoV-2 virüslerini önleyebileceğini göstermiştir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. COVID-19 salgını sırasında yaygın mevsimsel solunum yolu virüslerinin gözlenmesi azalmıştır.
2. İncelenen 200 örneğin 60 tanesinde solunum yolu viral etkeni tespit edildi. Bunlardan 57'si SARS CoV-2, 3'ü RSV PCR pozitif örneklerdir. RSV pozitifliğinin tamamı çocuk hasta grubundadır.
3. Hastalarda en sık karşılaşılan klinik bulgular sırasıyla miyalji (% 75,6), burun akıntısı (% 73,1), hapşırık (% 72,9), boğaz ağrısı (%68,9), halsizlik (%67,4), koku-tat kaybı (%63,5), baş ağrısı (% 62,1), ishal (% 60,5), tat-koku kaybı (% 68,5), ateş (% 59,8), öksürük (% 59,1) ve nefes darlığı (% 54,5) olarak saptanmıştır.
4. SARS COV-2 pandemisi devam ederken klinik örneklerin hiçbirisinin İnfluenza A/B pozitif saptanmamış olması COVID 19'un predominant olduğunu ve/veya COVID-19 için alınan önlemlerin İnfluenza sıklığını da azaltmış olabileceğini düşündürmüştür.
5. Solunum yolu etkenlerinin yaygın olduğu kış dönemlerinde semptomlara ve hastanın epidemiyolojik verilerine göre değişebilmekle beraber COVID-19, influenza ve RSV virüslerinin beraber sorgulanması gerektiği kanısına varılmıştır. Kış döneminde Rhino/Entero, parainfluenza virüsleri de belirli klinik semptomlara neden olabilmektedir.
6. Solunum yolu virüslerinin yaygın olduğu kış döneminde COVID-19, İnfluenza, RSV yanı sıra Parainfluenza, Rhino/Entero virüslerinin de çalışılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, Meng J, Zhu Z, Zhang Z, Wang J, Sheng J, Quan L, Xia Z, Tan W, Cheng G, Jiang T. (2020). Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe* 27:325–328. doi:10.1016/j.chom.2020.02.001.
- A. Takeuchi, T. Saito (2017). CD4 CTL, a cytotoxic subset of CD4+ T cells, their differentiation and function *Front. Immunol.*, 8 p. 194
- A. Trezza, D. Iovinelli, A. Santucci, F. Prischi, O. Spiga (2020). An integrated drug repurposing strategy for the rapid identification of potential SARS CoV-2 viral inhibitors *Sci. Rep.*, 10, Article 13866
- A. Zumla, J.F. Chan, E.I. Azhar, D.S. Hui, K.Y. Yuen (2016). Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options *Nat. Rev. Drug Discov.*, 15, pp. 327-347
- A. Petrocheilou, K. Tanou, E. Kalampouka, G. Malakasioti, C. Giannios, A.G. Kaditis. (2014). Viral croup: diagnosis and a treatment algorithm *Pediatr Pulmonol*, 49 (5) , pp. 421-429
- A.G. Schilder, T. Chonmaitree, A.W. Cripps, R.M. Rosenfeld, M.L. Casselbrant, M. P. Hagga(2016). Otitis media *Nat Rev Dis Primers*, 2 , p. 16063
- A.M. Hashem, B.S. Alghamdi, A.A. Algaissi, F.S. Alshehri, A. Bukhari, M.A. Alfaleh, Z.A. (2020). Memish Therapeutic use of chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19 and other viral infections: a narrative review *Travel Med. Infect. Dis.*, 46, Article 101735
- Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B, Leung JW, Belay ED. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS CoV-2: a systematic review. *J Pediatr* 226:45–54.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2020.08.003.

- Acar, T., Demirel, E. A., Afşar, N., Akçalı, A., Demir, G. A., Alagöz, A. N., Bilgiç, B. (2020). Nörolojik Bakış Açısından COVID-19. *Turk J Neurol*, 26, 56-106.
- Agapov, E., K. C. Sumino, M. Gaudreault-Keener, G. A. Storch, and M. J. Holtzman. (2006). Genetic variability of human metapneumovirus infection: evidence of a shift in viral genotype without a change in illness. *J. Infect. Dis.* 193:396-403.
- Alagaili AN, Briese T, Mishra N, Kapoor V, Sameroff SC, Burbelo PD, de Wit E, Munster VJ, Hensley LE, Zalmout IS, Kapoor A, Epstein JH, Karesh WB, Daszak P, Mohammed OB, Lipkin WI. (2014). Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. *mBio* 5:e00884-14. doi:10.1128/mBio.00884-14.
- Allander, T., M. T. Tammi, M. Eriksson, A. Bjerkner, A. Tiveljung-Lindell, and B. Andersson. (2005). Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:12891-12896.
- Allander, T., T. Jartti, S. Gupta, H. G. Niesters, P. Lehtinen, R. Osterback, T. Vuorinen, M. Waris, A. Bjerkner, A. Tiveljung-Lindell, B. G. van den Hoogen, T. Hyypia, and O. Ruuskanen. (2007). Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin. Infect. Dis.* 44:904-910.
- Al-Sonboli, N., CA Hart, A. Al-Aeryani, SM Banajeh, N. Al-Aghbari, W. Dove ve LE Cuevas. (2005). Respiratory syncytial virus and human metapneumovirus in children with acute respiratory infections in Yemen. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 24 : 734 -736.
- Amrane S, Tissot-Dupont H, Doudier B, Eldin C, Hocquart M, Mailhe M. (2020). Rapid viral diagnosis and ambulatory management of suspected COVID-19 cases presenting at the infectious diseases referral hospital in Marseille, France, - January 31st to March 1st, 2020: A respiratory virüs snapshot. *Travel Med Infect Dis.* 20:101632. doi: 10.1016/j. tmaid.2020.101632.

- Arndt AL, Larson BJ, Hogue BG. (2010). A conserved domain in the coronavirus membrane protein tail is important for virus assembly. *J Virol* 84:11418–11428. doi:10.1128/JVI.01131-10.
- Arthur JL, Higgins GD, Davidson GP (2009). A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children. *PLoS Pathog.*;5:e1000391.
- Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeah AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, Flemban H, Al-Nassir WN, Balkhy HH, Al-Hakeem RF, Makhdoom HQ, Zumla AI, Memish ZA (2013). Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 13:752–761. doi:10.1016/S1473-3099(13)70204-4.
- B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, J. Wang, G. Fan, L. Ruan, B. Song, Y. Cai, M. Wei, X. Li, J. Xia, N. Chen, J. Xiang, T. Yu, T. Bai, X. Xie, L. Zhang, C. Li, Y. Yuan, H. Chen, H. Li, H. Huang, S. Tu, F. Gong, Y. Liu, Y. Wei, C. Dong, F. Zhou, X. Gu, J. Xu, Z. Liu, Y. Zhang, H. Li, L. Shang, K. Wang, K. Li, X. Zhou, X. Dong, Z. Qu, S. Lu, X. Hu, S. Ruan, S. Luo, J. Wu, L. Peng, F. Cheng, L. Pan, J. Zou, C. Jia, J. Wang, X. Liu, S. Wang, X. Wu, Q. Ge, J. He, H. Zhan, F. Qiu, L. Guo, C. Huang, T. Jaki, F.G. Hayden, P.W. Horby, D. Zhang, C. (2020). Wang A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19 *N. Engl. J. Med.*, 382 pp. 1787-1799.
- Bantia S, Upshaw R, Babu YS. (2011). Characterization of the binding affinities of peramivir and oseltamivir carboxylate to the neuraminidase enzyme. *Antiviral Res.* 91(3):288–291.
- Barker JH, Luby JP, Sean Dalley A, Bartek WM, Burns DK, Erdman DD (2003). Fatal type 3 adenoviral pneumonia in immunocompetent adult identical twins. *Clin Infect Dis* 37(10):e142–e146.
- Bastien N, Brandt K, Dust K, Ward D, Li Y. (2006). Human Bocavirus infection, Canada. *Emerg Infect Dis.* 12:848–850.

- Beck, Ulrich (2019). Risk Toplumu: Başka Bir Modernliğe Doğru, İstanbul: İthaki Yayınları.WHO (World Health Organization) (2020). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (Son erişim 24 Mart 2020).
- Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. (2012). Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses* 4:1011–1033. doi:10.3390/v4061011.
- Beniac DR, Andonov A, Grudeski E, Booth TF. (2006). Architecture of the SARS coronavirus prefusion spike. *Nat Struct Mol Biol* 13:751–752. doi:10.1038/nsmb1123.
- Berk AJ (2007). Adenoviridae: The viruses and their replication. In Knipe DM, Howley PM (editors-in-chief). *Fields Virology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins.
- Bertram S, Heurich A, Lavender H, Gierer S, Danisch S, Perin P, Lucas JM, Nelson PS, Pöhlmann S, Soilleux EJ. (2012). Influenza and SARS-coronavirus activating proteases TMPRSS2 and HAT are expressed at multiple sites in human respiratory and gastrointestinal tracts. *PLoS One* 7:e35876. doi:10.1371/journal.pone.0035876.
- Biacchesi, S., M. H. Skiadopoulos, G. Boivin, C. T. Hanson, B. R. Murphy, P. L. Collins, and U. J. Buchholz. (2003). Genetic diversity between human metapneumovirus subgroups. *Virology* 315:1-9.
- Bil-Lula I, Ussowicz M, Rybka B (2010). Hematuria due to adenoviral infection in bone marrow transplant recipients. *Transplant Proc* 42(9):3729–3734.
- Boivin, G., I. Mackay, T. P. Sloots, S. Madhi, F. Freymuth, D. Wolf, Y. Shemer-Avni, H. Ludewick, G. C. Gray, and E. LeBlanc. (2004). Global genetic diversity of human metapneumovirus fusion gene. *Emerg. Infect. Dis.*10:1154-1157.
- Boivin, G., Y. Abed, G. Pelletier, L. Ruel, D. Moisan, S. Cote, T. C. Peret, D. D. Erdman, and L. J. Anderson. (2002). Virological features and clinical

manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J. Infect. Dis.*186:1330-1334.

Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ (2013). Respiratory syncytial virus—a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 45(3), 331-379.

C. Maucourant, I. Filipovic, A. Ponzetta, S. Aleman, M. Cornillet, L. Hertwig, B. Strunz, A. Lentini, B. Reinius, D. Brownlie, A. Cuapio, E.H. Ask, R.M. Hull, A. Haroun-Izquierdo, M. Schaffer, J. Klingstrom, E. Folkesson, M. Buggert, J.K. Sandberg, L.I. Eriksson, O. Rooyackers, H.G. Ljunggren, K.J. Malmberg, J. Michaelsson, N. Marquardt, Q. Hammer, K. Stralin, N.K. Bjorkstrom, C.-S.G. (2020). Karolinska Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity *Sci. Immunol.*, 5, Article eabd6832.

Campe H, Hartberger C, Sing A. (2008). Role of Human Bocavirus infections in outbreaks of gastroenteritis. *J Clin Virol.* 43:340–342.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2009). Update: infections with a swineorigin influenza A (H1N1) virus e United States and other countries. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:431e3.

Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* 9:221–236. doi:10.1080/22221751.2020.1719902.

Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC, Poon RW, Tsoi HW, Lo SK, Chan KH, Poon VK, Chan WM, Ip JD, Cai JP, Cheng VC, Chen H, Hui CK, Yuen KY. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 395:514–523. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9.

- Chan K.F., Carolan L.A., Korenkov D., Druce J., McCaw J., Reading P.C. (2018). Investigating viral interference between Influenza A virus and human respiratory syncytial virus in a ferret model of infection. *J Infect Dis.* 18(3):406–417. doi: 10.1093/infdis/jiy184.
- Chang C-K, Sue S-C, Yu T-H, Hsieh C-M, Tsai C-K, Chiang Y-C, Lee S-J, Hsiao H-H, Wu W-J, Chang W-L, Lin C-H, Huang T-H. (2006). Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *J Biomed Sci* 13:59–72. doi:10.1007/s11373-005-9035-9.
- Chang P-C, Chen S-C, Chen K-T. (2016). The current status of the disease caused by enterovirus 71 infections: epidemiology, pathogenesis, molecular epidemiology, and vaccine development. *Int J Environ Res Public Health.* 13:890. doi: 10.3390/ijerph13090890
- Chang SY, Lee CN, Lin PH, (2008). A community-derived outbreak of adenovirus type 3 in children in Taiwan between 2004 and 2005. *J Med Virol*;80(1):102–112.
- Chen Y, Liu Q, Guo D. (2020). Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 92:418–423. doi:10.1002/jmv.25681.
- Chonmaitree T, Alvarez-Fernandez P, Jennings K, Trujillo R, Marom T, Loeffelholz MJ, (2015). Symptomatic and asymptomatic respiratory viral infections in the first year of life: association with acute otitis media development. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 60:1–9. doi: 10.1093/cid/ciu714
- Christensen A, Nordbø SA, Krokstad S, (2010). Human bocavirus in children: mono-detection, high viral load and viraemia are associated with respiratory tract infection. *J Clin Virol.*;49:158–162.
- Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, Ng DYM, Wan CKC, Yang P, Wang Q, Peiris M, Poon L. (2020). Yeni bir koronavirüsün (2019-nCoV) moleküler teşhisi pnömoni salgını. *Clin Chem* 66:549–555.

- Clark, N. M., & Lynch, J. P. (2011). Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention. In *Seminars in respiratory and critical care medicine* (Vol. 32, No. 04, pp. 373-392). © Thieme Medical Publishers.
- Cuevas, L. E., A. M. Nasser, W. Dove, R. Q. Gurgel, J. Greensill, and C. A. Hart. (2003). Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 9:1626-1628.
- Cui L, Wang H, Ji Y, Yang J, Xu S, Huang X, Wang Z, Qin L, Tien P, Zhou X, Guo D, Chen Y. (2015). The nucleocapsid protein of coronaviruses acts as a viral suppressor of RNA silencing in mammalian cells. *J Virol* 89:9029–9043. doi:10.1128/JVI.01331-15.
- D. Wang, B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang, B. Wang, H. Xiang, Z. Cheng, Y. Xiong, Y. Zhao, Y. Li, X. Wang, Z. Peng (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China *JAMA*, 323, pp. 1061-1069
- Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen KE, Williamson MK, Anton-Plagaro C, Shoemark DK, Simon-Gracia L, Bauer M, Hollandi R, Greber UF, Horvath P, Sessions RB, Helenius A, Hiscox JA, Teesalu T, Matthews DA, Davidson AD, Collins BM, Cullen PJ, Yamauchi Y. (2020). Neuropilin-1 is a host factor for SARS CoV-2 infection. *Science* 370:861–865. doi:10.1126/science.abd3072.
- de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L, Fouchier RA, Galiano M, Gorbalenya AE, Memish ZA, Perlman S, Poon LL, Snijder EJ, Stephens GM, Woo PC, Zaki AM, Zambon M, Ziebuhr J. (2013). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol* 87:7790–7792. doi:10.1128/JVI.01244-13.
- DeDiego ML, Alvarez E, Almazán F, Rejas MT, Lamirande E, Roberts A, Shieh WJ, Zaki SR, Subbarao K, Enjuanes L. (2007). A severe acute respiratory syndrome corona virus that lacks the E gene is attenuated in vitro and in vivo. *J Virol* 81:1701–1713. doi:10.1128/JVI.01467-06.

- Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, Singh KP, Chaicumpa W, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez-Morales AJ. (2020). Coronavirus disease 2019–COVID-19. *Clin Microbiol Rev* 33:e00028-20. doi:10.1128/CMR.00028-20.
- Dhama K, Patel SK, Pathak M, Yatoo MI, Tiwari R, Malik YS, Singh R, Sah R, Rabaan AA, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez-Morales AJ. (2020). An update on SARS COV-2/COVID-19 with particular reference on its clinical pathology, pathogenesis, immunopathology and mitigation strategies—a review.
- Dollner, H., K. Risnes, A. Radtke, and S. A. Nordbo. (2004). Outbreak of human metapneumovirus infection in Norwegian children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*23:436-440.
- Dou, D., Revol, R., Östbye, H., Wang, H., & Daniels, R. (2018). Influenza A virus cell entry, replication, virion assembly and movement. *Frontiers in immunology*, 9, 1581.
- Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguiere AM, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Muller S, Rickerts V, Sturmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW. (2003). Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348:1967–1976. doi:10.1056/NEJMoa030747.
- E. de Wit, F. Feldmann, J. Cronin, R. Jordan, A. Okumura, T. Thomas, D. Scott, T. Cihlar, H. Feldmann (2020). Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 117, pp. 6771-6776
- Ebihara, T., R. Endo, H. Kikuta, N. Ishiguro, H. Ishiko, M. Hara, Y. Takahashi, and K. Kobayashi. (2004). Human metapneumovirus infection in Japanese children. *J. Clin. Microbiol.*42:126-132.

- Ellis JS, Zambon MC. (2002). Molecular diagnosis of influenza. *Reviews in Medical Virology*. Nov-Dec;12(6):375-389. DOI: 10.1002/rmv.370.
- Filho EP, da Costa Faria NR, Fialho AM, (2007). Adenoviruses associated with acute gastroenteritis in hospitalized and community children up to 5 years old in Rio de Janeiro and Salvador, Brazil. *J Med Microbiol*; 56(Pt 3):313–319
- Floyd DL, Ragains JR, Skehel JJ, Harrison SC, van Oijen AM (2008). Single-particle kinetics of influenza virus membrane fusion. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:15382–15387
- Freymouth, F., A. Vabret, L. Legrand, N. Etteradossi, F. Lafay-Delaire, J. Brouard, and B. Guillois. (2003). Presence of the new human metapneumovirus in French children with bronchiolitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*22:92-94.
- Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, Li P, Zhou Y, Lin YF, Duan Q, Luo G, Fan S, Lu Y, Feng A, Zhan Y, Liang B, Cai W, Zhang L, Du X, Li L, Shu Y, Zou H. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 80:656–665. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.041.
- Fuchs R, Blaas D (2010). İnsan rinovirüslerinin soyulması. *Rev. Med. Virol.* 20 : 281 – 297
- C.M. Gaido, S. Stone, A. Chopra, W.R. Thomas, P.N. Le Souef, B.J. Hales
Immunodominant T-cell epitopes in the VP1 capsid protein of rhinovirus species A and C *J Virol*, 90 (2016 Sep 14), pp. 10459-10471, 10.1128/JVI.01701-16
- Gadomski AM, Bhasale AL. (2006). Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*.3(3):CD001266
- Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. (2020). Mild or moderate COVID-19. *N Engl J Med* 383:1757–1766. doi:10.1056/NEJMcp2009249.

- Gao ZC. (2020). Efficient management of novel coronavirus pneumonia by efficient prevention and control in scientific manner. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 43:E001. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0001.
- Gao ZC. (2020). Bilimsel bir şekilde etkili önleme ve kontrol yoluyla yeni koronavirüs pnömonisinin etkin yönetimi. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 43:E001.
- Garnett CT, Erdman D, Xu W, Gooding LR. (2002). Prevalence and quantitation of species C adenovirus DNA in human mucosal lymphocytes. *J Virol* 76(21):10608– 10616
- Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, Mazet JK, Hu B, Zhang W, Peng C, Zhang YJ, Luo CM, Tan B, Wang N, Zhu Y, Crameri G, Zhang SY, Wang LF, Daszak P, Shi ZL. (2013). Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* 503:535–538. doi:10.1038/nature12711.
- Gilca R, De Serres G, Tremblay M (2006). Distribution and clinical impact of human respiratory syncytial virus genotypes in hospitalized children over 2 winter seasons. *J Infect Dis* 193:54–58
- Gralinski LE ,Menachery VD. (2020) . Koronavirüsün dönüşü: 2019-nCoV . *Virüsler* 12 : 135 . doi: 10.3390 / v12020135 .
- Gray, G. C. (2006). Human metapneumovirus, Peru. *Emerg. Infect. Dis.*12:347-350.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS, (2020). China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 382:1708– 1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.

- Guido, M., Tumolo, M. R., Verri, T., Romano, A., Serio, F., De Giorgi, M., ... & Zizza, A. (2016). Human bocavirus: Current knowledge and future challenges. *World journal of gastroenterology*, 22(39), 8684.
- Guidotti LG, Chisari FV. (2001). Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol*. 19:65–91.
- H.C. Meissner(2016). Viral bronchiolitis in children *N Engl J Med*, 374 (1) pp. 62-72
- Haftalık influenza (grip) srveyans raporu https://grip.gov.tr/depo/influenza-raporu/2018/2019_20._hafta.pdf (Erişim tarihi: 20.01.2022)
- Haftalık influenza (grip) srveyans raporu https://grip.gov.tr/depo/influenza-raporu/2020/Haftalik_nfluenzaGrip_Srveyans_Raporu_2020_9._hafta.pdf (Erişim tarihi: 20.01.2022)
- Haftalık influenza (grip) srveyans raporu https://grip.gov.tr/depo/influenza-raporu/2021/Haftalik_InfluenzaGrip_Surveyans_Raporu_2021_20._Hafta_4f468.pdf (Erişim tarihi: 20.01.2022)
- Hall CB, Long CE, Schnabel KC (2001). Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clin Infect Dis* 33:792–796
- Hamelin, M.E.; Yim, K.; Kuhn, K.H.; Cragin, R.P.; Boukhvalova, M.; Blanco, J.C.; Prince, G.A.; Boivin, G. (2005). Pathogenesis of human metapneumovirus lung infection in BALB/c mice and cotton rats. *J. Virol.* 79, 8894–8903.
- Hayden FG (2002). Palese P Influenza virus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical virology*. Washington: ASM Press p. 891–920.
- He F, Deng Y, Li W. (2020). Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol*. doi: 10.1002/jmv.25766.
- Hedman L, Sderlund-Venermo M, Jartti T, (2010). Dating of human bocavirus infection with protein-denaturing IgG-avidity assays—Secondary immune activations are ubiquitous in immunocompetent adults. *J Clin Virol*. 48:44–48.

- Henquell C, Boeuf B, Mirand A, (2009). Fatal adenovirus infection in a neonate and transmission to health-care workers. *J Clin Virol* 45(4):345–348
- Henrickson KJ. (2004). Advances in the laboratory diagnosis of viral respiratory disease. *Pediatr Infect Dis J*. 23:S6–S10.
- Hillyard DR. (2009). Novel swineorigin influenza A (H1N1) virus investigation team. *N Engl J Med* 360:25
- Houng HS, Gong H, Kajon AE, (2010). Genome sequences of human adenovirus 14 isolates from mild respiratory cases and a fatal pneumonia, isolated during 2006–2007 epidemics in North America. *Respir Res* 11:116
- <https://www.stockholmresilience.org/publications/artiklar/2010-03-06-pandemic-2.0-caninformation-technology-help-save-the-planet.html>, Erişim Tarihi: 12.03.2020, Konu: Pandemic 2.0: Can information technology help save the planet?
- Hu B, Zeng LP, Yang XL, Ge XY, Zhang W, Li B, Xie JZ, Shen XR, Zhang YZ, Wang N, Luo DS, Zheng XS, Wang MN, Daszak P, Wang LF, Cui J, Shi ZL. (2017). Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog* 13:e1006698. doi:10.1371/journal.ppat.1006698
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395:497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Huang Q, Sivaramakrishna RP, Ludwig K, Korte T, Bottcher C, Herrmann A (2003). Early steps of the conformational change of influenza virus hemagglutinin to a fusion active state: stability and energetics of the hemagglutinin. *Biochim Biophys Acta* 1614:3–13

- Hurst KR, Koetzner CA, Masters PS. (2009). Identification of in vivo-interacting domains of the murine coronavirus nucleocapsid protein. *J Virol* 83:7221–7234. doi:10.1128/JVI.00440-09.
- I.F. Hung, K.C. Lung, E.Y. Tso, R. Liu, T.W. Chung, M.Y. Chu, Y.Y. Ng, J. Lo, J. Chan, A.R. Tam, H.P. Shum, V. Chan, A.K. Wu, K.M. Sin, W.S. Leung, W.L. Law, D.C. Lung, S. Sin, P. Yeung, C.C. Yip, R.R. Zhang, A.Y. Fung, E.Y. Yan, K.H. Leung, J.D. Ip, A.W. Chu, W.M. Chan, A.C. Ng, R. Lee, K. Fung, A. Yeung, T.C. Wu, J.W. Chan, W.W. Yan, W.M. Chan, J.F. Chan, A.K. Lie, O.T. Tsang, V.C. Cheng, T.L. Que, C.S. Lau, K.H. Chan, K.K. To, K.Y. Yuen (2020). Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial *Lancet*, 395 pp. 1695-1704
- Imaz MS, Sequeira MD, Videla C (2000). Clinical and epidemiologic characteristics of respiratory syncytial virus subgroups A and B infections in Santa Fe, Argentina. *J Med Virol* 61:76–80
- Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. (2006). *Clin Infect Dis*;43(3):331–339
- J. Chen, Y.F. Lau, E.W. Lamirande, C.D. Paddock, J.H. Bartlett, S.R. Zaki, K. Subbarao (2010). Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection *J. Virol.*, 84 pp. 1289-1301
- J.D. Croxtall, C.M. Perry (2010). Lopinavir/Ritonavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection *Drugs*, 70 pp. 1885-1915
- J.F. Chan, Y. Yao, M.L. Yeung, W. Deng, L. Bao, L. Jia, F. Li, C. Xiao, H. Gao, P. Yu, J.P. Cai, H. Chu, J. Zhou, H. Chen, C. Qin, K.Y. Yuen (2015). Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-beta1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset *J. Infect. Dis.*, 212 pp. 1904-1913

J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd, A.K. Mehta, B.S. Zingman, A.C. Kalil, E. Hohmann, H.Y. Chu, A. Luetkemeyer, S. Kline, D. Lopez de Castilla, R.W. Finberg, K. Dierberg, V. Tapson, L. Hsieh, T.F. Patterson, R. Paredes, D.A. Sweeney, W.R. Short, G. Touloumi, D.C. Lye, N. Ohmagari, M.D. Oh, G.M. Ruiz-Palacios, T. Benfield, G. Fatkenheuer, M.G. Kortepeter, R.L. Atmar, C.B. Creech, J. Lundgren, A.G. Babiker, S. Pett, J.D. Neaton, T.H. Burgess, T. Bonnett, M. Green, M. Makowski, A. Osinusi, S. Nayak, H.C. Lane, A.-S.G. (2020). Members Remdesivir for the treatment of COVID-19 - Final report N. Engl. J. Med., 383 pp. 1813-1826

Jacobs SE, Lamson DM, St. George K, Walsh TJ. (2013). Human Rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev.* 26:135–62. doi: 10.1128/CMR.00077-12

Jartti T, Hedman K, Jartti L, (2012). Human bocavirus-the first 5 years. *Rev Med Virol.*;22:46–64

Jeon K, Kang CI, Yoon CH, (2007). High isolation rate of adenovirus serotype 7 from South Korean military recruits with mild acute respiratory disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26(7):481–483

Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. (2020). Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w> <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w>

Jones MS II, Harrach B, Ganac RD, (2007). New adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis. *J Virol*;81(11):5978–5984

K.L. Rock, E. Reits, J. Neefjes (2016). Present yourself! By MHC class I and MHC class II molecules *Trends Immunol.*, 37 pp. 724-737

Kahn JS, Kesebir D, Cotmore SF, (2008). Seroepidemiology of human bocavirus defined using recombinant virus-like particles. *J Infect Dis.*198:41–5

- Kaida, A., N. Iritani, H. Kubo, M. Shiomi, U. Kohdera, and T. Murakami. (2006). Seasonal distribution and phylogenetic analysis of human metapneumovirus among children in Osaka City, Japan. *J. Clin. Virol.*35:394-399.
- Kajon AE, Dickson LM, Metzgar D, Hough HS, Lee V, Tan BH. (2010). Outbreak of febrile respiratory illness associated with adenovirus 11a infection in a Singapore military training cAMP. *J Clin Microbiol* 48(4):1438–1441
- Kajon AE, Lu X, Erdman DD, (2010). Molecular epidemiology and brief history of emerging adenovirus 14-associated respiratory disease in the United States. *J Infect Dis*; 202(1):93–103
- Kantola K, Hedman L, Allander T, (2008). Serodiagnosis of human bocavirus infection. *Clin Infect Dis.* 46:540–546
- Kapoor A, Simmonds P, Slikas E, (2010). Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections. *J Infect Dis.* 201:1633–1643
- Karalar L, Lindner J, Schimanski S, (2010). Prevalence and clinical aspects of human bocavirus infection in children. *Clin Microbiol Infect.* 6:633–639
- Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. (2012). Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *J Virol* 86:6537–6545. doi:10.1128/JVI.00094-12.
- Kolavic-Gray SA, Binn LN, Sanchez JL, (2002). Large epidemic of adenovirus type 4 infection among military trainees: epidemiological, clinical, and laboratory studies. *Clin Infect Dis* 35(7):808–818
- Konig, B., W. Konig, R. Arnold, H. Werchau, G. Ihorst, and J. Forster. (2004). Prospective study of human metapneumovirus infection in children less than 3 years of age. *J. Clin. Microbiol.*42:4632-4635.

- Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, Palese P, Shaw ML, Treanor J, Webster RG, García-Sastre A. (2018). Influenza. *Nat Rev Dis Primers*. 4(1):3. doi: 10.1038/s41572-018-0002-y. PMID: 29955068; PMCID: PMC7097467.
- Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, Urbani C, Comer JA, Lim W, Rollin PE, Dowell SF, Ling AE, Humphrey CD, Shieh WJ, Guarner J, Paddock CD, Rota P, Fields B, DeRisi J, Yang JY, Cox N, Hughes JM, LeDuc JW, Bellini WJ, Anderson LJ, Group SW, SARS Working Group. (2003). A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348:1953–1966. doi:10.1056/NEJMoa030781.
- L.M. Jensen, E.J. Walker, D.A. Jans, R. (2015). Ghildyal Proteases of human rhinovirus: role in infection *Methods Mol Biol*, 1221 pp. 129-141
- Lakadamyali M, Rust MJ, Babcock HP, Zhuang X (2003). Visualizing infection of individual influenza viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:9280–9285
- Lawson, A. (2006). *Statistical Methods in Spatial Epidemiology*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. Qu G, Li X, Hu L, Jiang G. (2020). An imperative need for research on the role of environmental factors in transmission of novel coronavirus (COVID-19), *Environ. Sci. Technol.*, 54 (7), 3730–3732.
- Lee J, Choi EH, Lee HJ. (2010). Comprehensive serotyping and epidemiology of human adenovirus isolated from the respiratory tract of Korean children over 17 consecutive years (1991–2007). *J Med Virol* 82(4):624–631
- Lessa FC, Gould PL, Pascoe N, (2009). Health care transmission of a newly emergent adenovirus serotype in health care personnel at a military hospital in Texas, 2007. *J Infect Dis* 200(11):1759–1765
- Li F. (2016). Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol* 3:237–261. doi:10.1146/annurev-virology-110615-042301.
- Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, Wang H, Crameri G, Hu Z, Zhang H, Zhang J, McEachern J, Field H, Daszak P, Eaton BT, Zhang S, Wang LF.

- (2005). Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 310:676–679. doi:10.1126/science.1118391.
- Lodder, W., de Roda Husman, A. M. (2020). SARS CoV-2 in wastewater: potential health risk, but also data source. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(6), 533-534.
- Lu X, Erdman DD. (2006). Molecular typing of human adenoviruses by PCR and sequencing of a partial region of the hexon gene. *Arch Virol*;151(8):1587–1602
- Maggi, F., M. Pifferi, M. Vatteroni, C. Fornai, E. Tempestini, S. Anzilotti, L. Lanini, E. Andreoli, V. Ragazzo, M. Pistello, S. Specter, and M. Bendinelli. (2003). Human metapneumovirus associated with respiratory tract infections in a 3-year study of nasal swabs from infants in Italy. *J. Clin. Microbiol.*41:2987-2991.
- Masters PS. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 66:193–292. doi:10.1016/S0065-3527(06)66005-3.
- McBride R, van Zyl M, Fielding BC. (2014). The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. *Viruses* 6:2991–3018. doi:10.3390/v6082991.
- Midulla F., Nenna R., Scagnolari C., Petrarca L., Frassanito A., Viscido A., Arima S., Antonelli G., Pierangeli A. (2018). How respiratory syncytial virus genotypes influence the clinical course in infants hospitalized for bronchiolitis. *J. Infect. Dis.* 219:526–534.
- Milewska A, Zarebski M, Nowak P, Stozek K, Potempa J, Pyrc K. (2014). Human coronavirus NL63 utilizes heparan sulfate proteoglycans for attachment to target cells. *J Virol* 88:13221–13230. doi:10.1128/JVI.02078-14.
- Mitchell LS, Taylor B, Reimels W, Barrett FF, Devincenzo JP. (2000). Adenovirus 7a: a community-acquired outbreak in a children’s hospital. *Pediatr Infect Dis J*;19(10):996– 1000

- Morikawa S, Kohdera U, Hosaka T, Ishii K, Akagawa S, Hiroi S, (2015). Seasonal variations of respiratory viruses and etiology of human rhinovirus infection in children. *J Clin Virol.* 73:14–9. doi: 10.1016/j.jcv.2015.10.001
- Moura PO, Roberto AF, Hein N, (2007). Molecular epidemiology of human adenovirus isolated from children hospitalized with acute respiratory infection in São Paulo, Brazil. *J Med Virol*;79(2):174–181
- Nal B, Chan C, Kien F, Siu L, Tse J, Chu K, Kam J, Staropoli I, Crescenzo-Chaigne B, Escriou N, van der Werf S, Yuen K-Y, Altmeyer R. (2005). Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E. *J Gen Virol* 86:1423–1434. doi:10.1099/vir.0.80671-0.
- Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S, Droese B, Klaus JP, Makino S, Sawicki SG, Siddell SG, Stamou DG, Wilson IA, Kuhn P, Buchmeier MJ. (2011). A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol* 174:11–22. doi:10.1016/j.jsb.2010.11.021.
- Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Verdiá-Báguena C, Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Fernandez-Delgado R, Castaño-Rodríguez C, Alcaraz A, Torres J, Aguilera VM, Enjuanes L. (2014). Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathog* 10:e1004077. doi:10.1371/journal.ppat.1004077.
- O’Neill RE, Talon J, Palese P (2000). The influenza virus NEP (NS2 protein) mediates the nuclear export of viral ribonucleoproteins. *EMBO J* 17:288–296
- Osterhaus, A., and R. Fouchier. (2003). Human metapneumovirus in the community. *Lancet* 361:890-891.
- Peret TC, Hall CB, Hammond GW (2000). Circulation patterns of group A and B human respiratory syncytial virus genotypes in 5 communities in North America. *J Infect Dis* 181:1891–1896

- Peret, T. C., G. Boivin, Y. Li, M. Couillard, C. Humphrey, A. D. Osterhaus, D. D. Erdman, and L. J. Anderson. (2002). Characterization of human metapneumoviruses isolated from patients in North America. *J. Infect. Dis.* 185:1660-1663.
- Pervushin K, Tan E, Parthasarathy K, Lin X, Jiang FL, Yu D, Vararattanavech A, Soong TW, Liu DX, Torres J. (2009). Structure and inhibition of the SARS coronavirus envelope protein ion channel. *PLoS Pathog* 5:e1000511. doi:10.1371/journal.ppat.1000511.
- Piedimonte G and Perez MK (2014). Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatrics in review*, 35(12), 519.
- Piedra P.A., Mansbach J.M., Teach S.J., Sullivan A.F., Forgey T., Clark S., Espinola J.A., Camargo C.A. (2012). for the MARC-30 investigators prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*;166:700–706. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.1669.
- Poole, D. N., Escudero, D. J., Gostin, L. O., Leblang, D., & Talbot, E. A. (2020). Responding to the COVID-19 pandemic in complex humanitarian crises. *International journal for equity in health*, 19(1), 1-2.
- Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, Chilla S, Heinemann A, Wanner N, Liu S, Braun F, Lu S, Pfefferle S, Schroder AS, Edler C, Gross O, Glatzel M, Wichmann D, Wiech T, Kluge S, Pueschel K, Aepfelbacher M, Huber TB. (2020). Multiorgan and renal tropism of SARS CoV-2. *N Engl J Med* 383:590–592. doi:10.1056/NEJMc2011400.
- Q. Liu, H.R. Xiong, L. Lu, Y.Y. Liu, F. Luo, W. Hou, Z.Q. Yang (2013). Antiviral and anti-inflammatory activity of arbidol hydrochloride in influenza A (H1N1) virus infection *Acta Pharmacol. Sin.*, 34 pp. 1075-1083
- R. Wu, L. Wang, H.D. Kuo, A. Shannar, R. Peter, P.J. Chou, S. Li, R. Hudlikar, X. Liu, Z. Liu, G.J. Poiani, L. Amorosa, L. Brunetti, A.N. (2020). Kong An update

on current therapeutic drugs treating COVID-19 Curr. Pharmacol. Rep. pp. 1-15

Ralston S, (2014). Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. Pediatrics.134(5):e1474–e1502. Accessed October 28, 2014

Reynolds JJ, Torremorell M, Craft ME. (2014). Mathematical modeling of influenza A virus dynamics within swine farms and the effects of vaccination. PLoS One 9:e106177.

Russell KL, Broderick MP, Franklin SE, (2006). Transmission dynamics and prospective environmental sampling of adenovirus in a military recruit setting. J Infect Dis 194(7):877–885

Ryan MA, Christian RS, Wohlrabe J. (2001). Handwashing and respiratory illness among young adults in military training. Am J Prev Med 21:79e83.

Rytkönen, M. J. (2004). Not All Maps Are Equal: GIS and spatial analysis in epidemiology. International Journal of Circumpolar Health, 63(1), 9-24. <https://doi.org/10.3402/ijch.v63i1.17642>.

S. Flint, L. Enquist, R. Krug, V. Racaniello, and A. Skalka (2000). *Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis, and Control*. United States of America, ASM Press,

S.E. Jacobs, D.M. Lamson, K. St George, T.J. (2013). Walsh Human rhinoviruses Clin Microbiol Rev, 26 (1) pp. 135-162

S.N. Waggoner, S.D. Reighard, I.E. Gyurova, S.A. Cranert, S.E. Mahl, E.P. Karmele, J.P. McNally, M.T. Moran, T.R. Brooks, F. Yaqoob, C.E. (2016). Rydyznski Roles of natural killer cells in antiviral immunity Curr. Opin. Virol., 16 pp. 15-23

- Sanchez JL, Binn LN, Innis BL, (2001). Epidemic of adenovirus-induced respiratory illness among US military recruits: epidemiologic and immunologic risk factors in healthy, young adults. *J Med Virol*;65(4):710–718
- Sauerbrei A, Sehr K, Brandstaedt A, Heim A, Reimer K, Wutzler P. (2004). Sensitivity of human adenoviruses to different groups of chemical biocides. *J Hosp Infect*;57(1):59–66
- Schaefer I-M, Padera RF, Solomon IH, Kanjilal S, Hammer MM, Hornick JL, Sholl LM. (2020). In situ detection of SARS CoV-2 in lungs and airways of patients with COVID-19. *Mod Pathol* 33:2104–2114. doi:10.1038/s41379-020-0595-z.
- Schoeman D, Fielding BC. (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J* 16:69. doi:10.1186/s12985-019-1182-0.
- Schwartz, D., B. Green, L. E. Carmichael, and C. R. Parrish. (2002). The canine minute virus (minute virus of canines) is a distinct parvovirus that is most similar to bovine parvovirus. *Virology*302:219-223.
- Sheikh A, Al-Taher A, Al-Nazawi M, Al-Mubarak AI, Kandeel M. (2020). Analysis of preferred codon usage in the coronavirus N genes and their implications for genome evolution and vaccine design. *J Virol Methods* 277:113806. doi:10.1016/j.jviromet.2019.113806.
- Shi T, McAllister DA, O'Brien KL (2015). Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017; 390:946–58
- Simmons G, Gosalia DN, Rennekamp AJ, Reeves JD, Diamond SL, Bates P. (2005). Inhibitors of cathepsin L prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:11876–11881. doi:10.1073/pnas.0505577102.
- Skiadopoulos MH, Biacchesi S, Buchholz UJ, (2006). Individual contributions of the human metapneumovirus F, G, and SH surface glycoproteins to the induction

- of neutralizing antibodies and protective immunity. *Virology*. 345(2):492–501. 10.1016/j.virol.2005.10.016
- Söderlund-Venermo M, Lahtinen A, Jartti T (2009). Clinical assessment and improved diagnosis of bocavirus-induced wheezing in children, Finland. *Emerging Infect Dis*. 15:1423–1430
- Stein RT, Bont LJ, Zar H, (2017). Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 52:556-69
- Stevens J, Blixt O, Tumpey TM, Taubenberger JK, Paulson JC, Wilson IA (2006). Structure and receptor specificity of the hemagglutinin from an H5N1 influenza virus. *Science* 312:404–410
- Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, Talavera-López C, Maatz H, Reichart D, Sampaziotis F, Worlock KB, Yoshida M, Barnes JL, HCA Lung Biological Network. (2020). SARS CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 26:681–687. doi:10.1038/s41591-020-0868-6.
- Szklo, M. ve Nieto, J. (2014). *Epidemiology: Beyond the Basics*. Burlington: Jones & Barlett Learning. Kirby, R., Delmelle, E. ve Eberth, J. (2017). Advances in spatial epidemiology and geographic information systems. *Annals of Epidemiology*. 27(1), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2016.12.001>.
- Tabaac S, Kothari P, Cassidy-Smith T. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children. *J Emerg Med* doi:10.1016/j.jemermed.2020.10.009.
- Tabain I, Ljubin-Sternak S, Cepin-Bogović J, (2012). Adenovirus respiratory infections in hospitalized children: clinical findings in relation to species and serotypes. *Pediatr Infect Dis J* 31:680
- Thorlund K, Awad T, Boivin G, Thabane L. (2011) Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors. *BMC Infect Dis* 11:134.

- Tian HY. (2020). 2019-nCoV: new challenges from coronavirus. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 54:E001. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2020.0001.
- Tunç, A., Atıcı, FZ., (2020). Dünyada ve Türkiye’de Pandemilerle Mücadele: Risk ve Kriz Yönetimi Bağlamında Bir Değerlendirme. *Troyacademy* 5 (2), 329-362.
- Uscher-Pines L, Maurer J, Harris KM. (2011). Racial and ethnic disparities in uptake and location of vaccination for 2009 H1N1 and seasonal influenza. *Am J Public Health* 101:1252e5.
- Van den Hoogen, B. G., G. J. van Doornum, J. C. Fockens, J. J. Cornelissen, W. E. Beyer, R. de Groot, A. D. Osterhaus, and R. A. Fouchier. (2003). Prevalence and clinical symptoms of human metapneumovirus infection in hospitalized patients. *J. Infect. Dis.* 188:1571-1577.
- Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, Wertheim-van Dillen PM, Kaandorp J, Spaargaren J, Berkhout B. (2004). Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 10:368–373. doi:10.1038/nm1024.
- W. Li, M.D. Joshi, S. Singhanian, K.H. Ramsey, A.K. Murthy (2014). Peptide Vaccine: Progress and Challenges Vaccines (Basel), 2 pp. 515-536
- W.H. Self, D.J. Williams, Y. Zhu, K. Ampofo, A.T. Pavia, J.D. Chappell, (2016). Respiratory viral detection in children and adults: comparing asymptomatic controls and patients with community-acquired pneumonia *J Infect Dis*, 213 (4) pp. 584-591
- Wang C, Xie J, Zhao L, Fei X, Zhang H, Tan Y, Nie X, Zhou L, Liu Z, Ren Y, Yuan L, Zhang Y, Zhang J, Liang L, Chen X, Liu X, Wang P, Han X, Weng X, Chen Y, Yu T, Zhang X, Cai J, Chen R, Shi Z-L, Bian X-W. (2020). Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine* 57:102833. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102833.

- Wang M, Fu A, Hu B, Tong Y, Liu R, Gu J, et al. Nanopore target sequencing for accurate and comprehensive detection of SARS CoV-2 and other respiratory viruses. (2020). doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20029538> 11. Do AHL, van Doorn HR, Nghiem MN, Bryant JE, Hoang THt, Do QH, et al. Viral Etiologies of Acute Respiratory Infections among Hospitalized Vietnamese Children in Ho Chi Minh City, 2004–2008. 2011.PLoS ONE 6(3): e18176.
- Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. (2020). Detection of SARS CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA doi:10.1001/jama.2020.3786.
- Wang, J., Du, G. (2020) COVID-19 may transmit through aerosol. Irish Journal of Medical Science (1971), 1-2. Chauhan, A., Singh, R. P. (2020). Decline in PM2.5 concentrations over major cities around the world associated with COVID-19. Environmental Research, 109634.
- Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y, Wong BH, Poon RW, Cai JJ, Luk WK, Poon LL, Wong SS, Guan Y, Peiris JS, Yuen KY. (2005). Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. J Virol 79:884–895. doi:10.1128/JVI.79.2.884-895.2005.
- Wu YC, Chen CS, Chan YJ. (2020). Overview of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): the pathogen of severe specific contagious pneumonia (SSCP). J Chin Med Assoc 83:217–220. doi:10.1097/JCMA.0000000000000270.
- Wu Z, McGoogan JM. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 323:1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648.
- X. Wang, R. Cao, H. Zhang, J. Liu, M. Xu, H. Hu, Y. Li, L. Zhao, W. Li, X. Sun, X. Yang, Z. Shi, F. Deng, Z. Hu, W. Zhong, M. Wang (2020). The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS CoV-2 in vitro Cell Discov., 6 p. 28

- Xiao SY, Wu Y, Liu H. (2020). 2019 yeni koronavirüs enfeksiyonunun gelişen durumu: hastalık teşhisi ve enfeksiyon izleme için geleneksel serolojik tahlillerin önerisi. *J Med Virol* 92:464-467.
- Xiao SY, Wu Y, Liu H. (2020). Evolving status of the 2019 novel coronavirus infection: proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring. *J Med Virol* 92:464–467. doi:10.1002/jmv.25702.
- Xie C, Jiang L, Huang G, Pu H, Gong B, Lin H, Ma S, Chen X, Long B, Si G, Yu H, Jiang L, Yang X, Shi Y, Yang Z. (2020). Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. *Int J Infect Dis* 93:264–267. doi:10.1016/j.ijid.2020.02.050.
- Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. (2020). Tipik 2019-nCoV pnömonisi için göğüs BT: negatif RT-PCR testi ile ilişki.
- Y. Furuta, T. Komeno, T. Nakamura (2017). Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.*, 93 pp. 449-463
- Y. Wang, D. Zhang, G. Du, R. Du, J. Zhao, Y. Jin, S. Fu, L. Gao, Z. Cheng, Q.J.T.L. Lu (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial *Lancet*, 395 pp. 1569-1578,
- Yamada S, Suzuki Y, Suzuki T, Le MQ, Nidom CA, Sakai-Tagawa Y, Muramoto Y, Ito M, Kiso M, Horimoto T, Shinya K, Sawada T, Usui T, Murata T, Lin Y, Hay A, Haire LF, Stevens DJ, Russell RJ, Gamblin SJ, Skehel JJ, Kawaoka Y (2006). Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to humantype receptors. *Nature* 444:378–382
- Yao, X. H., He, Z. C., Li, T. Y., Zhang, H. R., Wang, Y., Mou, H., Ping, Y. F. (2020). Pathological evidence for residual SARS CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell Research*, 30(6), 541-543.

- Yeo, C., Kaushal, S., Yeo, D. (2020). Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS CoV-2 possible?. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(4), 335-337.
- Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y. (2020) Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS One*. 19;15(3):e0230548. doi: 10.1371/journal.pone.0230548. eCollection 2020.
- Yücel B, Görmez A. (2019). SARS-Corona Virüsüne Genel Bakış. *Turk J App Sci Tech*. Tabain I, Ljubin-Sternak S, Cepin-Bogović J, et al. Adenovirus respiratory infections in hospitalized children: clinical findings in relation to species and serotypes. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:680. 22. Jain S. Causes of CAP in hospitalized patients: preliminary data from the CDC Etiology of Pneumonia in the Community (EPIC) Study. ICAAC Interactive Symposium L-495; September 12, 2013; Denver, CO, USA.
- Z. Li, X. Wang, D. Cao, R. Sun, C. Li, G. Li (2020). Rapid review for the anti-coronavirus effect of remdesivir *Drug Discov. Therapeutics*, 14 pp. 73-76
- Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 367:1814–1820. doi:10.1056/NEJMoa1211721.
- Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, Chen X. (2020). Ateş kliniklerinde 2019 yeni koronavirüs hastalığı için terapötik ve triyaj stratejileri. *Lancet Respir Med* 8:e11–e12.
- Zhou L, Liu HG. (2020). Early detection and disease assessment of patients with novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 43:E003. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0003.

Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W (2020). China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382:727–733. doi:10.1056/NEJMoa2001017.



EK 2: COVID Testi Veren Hastalarda Solunumsal Virüs Sürveyansı Formu

HASTA BARKODU

TARİH:

YAŞ:

CİNSİYET:

SEMPATOM BAŞLAMA ZAMANI:

KLİNİK SEMPTOMLAR

RİSK FAKTÖRLERİ

Ateş:	Var... Yok...	Kreş Durumu:	Var... Yok...
Öksürük:	Var... Yok...	Hastane Yatışı:	Var... Yok...
Baş Ağrısı:	Var... Yok...	Sigara Kullanımı:	Var... Yok...
Nefes Darlığı:	Var... Yok...	Alerjik Astım:	Var... Yok...
Boğaz Ağrısı:	Var... Yok...	İmmün Yetmezlik:	Var... Yok...
Burun Akıntısı:	Var... Yok...	Down Sendromu:	Var... Yok...
Hapşırık :	Var... Yok...	Prematüre Doğum	Var... Yok...
Halsizlik:	Var... Yok...	Düşük Doğum Ağırlığı	Var... Yok...
Miyalji:	Var... Yok...	Konjenital Kalp Hastalığı	Var... Yok...
Koku/Tat Kaybı:	Var... Yok...	Kronik Akciğer Hastalığı	Var... Yok...
İshal:	Var... Yok...	Bronkopulmoner Displazi (Bpd)	Var..Yok..
		Kistik Fibrozis	Var... Yok...
		Nöromusküler Hastalık Öyküsü	