



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİğİ

**COVID-19 PANDEMİSİ DÖNEMİNDE ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU
SEMPTOMLARI OLAN HASTALARDA DİğER PATOJENLERİN TESPİTİNİN
ÖNEMİ İLE İNFLUENZA VE RSV ORANLARI**

Dr. Mahmut ALTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİğİ

**COVID-19 PANDEMİSİ DÖNEMİNDE ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU
SEMPTOMLARI OLAN HASTALARDA DİğER PATOJENLERİN TESPİTİNİN
ÖNEMİ İLE İNFLUENZA VE RSV ORANLARI**

Dr. Mahmut ALTAŞ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Özlem Tataroğlu

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI

Uzm. Dr. Rohat AK

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

Acil Tıp uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübeleri ile yol gösteren, en iyi olmamız için çaba sarf eden saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Semih KORKUT'a

Tezimin her aşamasında tecrübesi ve özverisi ile bana destek olan, emek harcayan, birlikte çalışmaktan mutlu olduğum değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Özlem TATAROĞLU'na

Birlikte çalışmaktan onur ve gurur duyduğum değerli hocam Dr Öğr. Üyesi Avni Uygur SEYHAN'a

Kliniğimize ve bizlere değerli katkılarından dolayı Kliniğimiz İdari Sorumlusu ve değerli hocamız Dr. Öğr. Üyesi Erdal YILMAZ'a

Hiçbir konuda yardımını esirgemeyen ve tez döneminde desteğini her zaman hissettiğim mikrobiyoloji hocası Uzm. Dr. Serap Tekol'a

Hiçbir konuda yardımını esirgemeyen ve tez döneminde desteğini her zaman hissettiğim yardımcı tez danışmanım Uzm. Dr. Rohat AK'a

Eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen Acil Tıp Kliniği hekimlerinden başta Uzm. Dr. Nurhayat BAŞKAYA olmak üzere tüm uzman hekimlerimize

Asistanlığım boyunca ilk günden beri kırılmadan keyifle çalıştığım kıdemlilerim Dr. Nefise Büşra Çelik, Dr. Serdar Hekimsoy ve Dr. Hande Gölgeli'ye kardeşim ve asistanlık boyunca en büyük destekçim Dr. İbrahim AYDIN'a ve çömezim Dr. Elif OYMAK'a

Asistanlık sürecinin zorluklarını ve keyfini paylaştığım, her zaman yanımda olan, asistanlığı devam eden ve uzman olmuş tüm değerli doktor arkadaşlarıma,

Acilin yükünü birlikte omuzladığımız hemşire, yönlendirme ve diğer sağlık çalışanlarına,

Tez sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen yeşil alanda görevli ve nöbetçi şeflikte görevli hekim arkadaşlarıma ve sürüntücüler grubuna ve Lab. Tek. Elif Karagöz'e

Hayatımın her döneminde fedakarlığı ve güveni ile her daim beni destekleyen annem Menüş ALTAŞ'a, abim Seyfettin ALTAŞ'a ve ablalarım Zeynep ALTAŞ ve Çiğdem ALTAŞ'a

Hayatımın bu zorlu döneminde ve her zaman bana mutluluk verecek olan eşim Uzm. Dr. Roza ASLAN ALTAŞ'a ve dünyalar güzeli kızım Armin'e

Sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. KORONAVİRÜSLER VE SARS-COV-2	4
2.1.1 Tanım	4
2.1.2 Tarihçe	4
2.1.3 Covid-19'un Kökeni ve Yayılması	5
2.1.4. Epidemiyoloji	5
2.1.4.1 İletim	6
2.1.5 Viroloji	8
2.1.6 İnfektivite	9
2.1.6 Patofizyoloji	10
2.1.7 Klinik Seyir	12
2.1.8. Laboratuvar Bulguları	15
2.1.9. Görüntüleme Bulguları	15
2.1.10 Tanı	17
2.1.11 Tedavi	19
2.1.12 Aşılar	22
2.2 İNFLUENZA VİRUSLARI	22
2.2.1 İnfluenza Virüslerinin Konak Özgüllüğü	23
2.2.2. Epidemiyoloji	23
2.2.3. İnfluenza Virüslerinin Neden Olduğu Pandemiler	25
2.2.4. Grip Salgınlarının Özellikleri	26
2.2.5. İnfluenza Enfeksiyonlarında Patogenez ve İmmünite	27
2.2.5 Klinik Belirti ve Bulgular	28
2.2.6. Tanı	30
2.2.8. Korunma	33
2.3. RESPIRATUAR SİNSİTİYAL VİRÜS (RSV).....	35
2.3.1. Epidemiyoloji	35
2.3.2. Patogenez	36

2.3.2. Klinik Bulgular	37
2.3.3. Teşhis	38
2.3.4. Tedavi.....	38
2.4. REAL TIME POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (RT-PCR)	39
2.5. MULTİPLEX POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. HASTA SEÇİMİ	42
3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri:	42
3.1.2. Dışlama Kriterleri	43
3.2. ARAŞTIRMA HİPOTEZİ	43
3.3 ÖRNEKLERİN ALINMASI VE ANALİZİ	43
4. BULGULAR	48
4.1. ÇALIŞMAYA KATILAN HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	48
4.2. ÇALIŞMAYA KATILAN HASTALARIN HASTALIK ÖYKÜLERİ	50
4.3. ÇALIŞMAYA KATILAN HASTALARIN PCR TEST SONUÇLARI	52
5. TARTIŞMA	56
6.SONUÇ	66
KAYNAKLAR	67
ÖZGEÇMİŞ.....	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
EKLER.....	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
Ek1: ETİK KURUL ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
Ek2: AKADEMİK KURUL ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
Ek3 VAKA TESPİT FORMU:	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
Ek4: SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ BİLİMSEL ARAŞTIRMA ÇALIŞMALARI BAŞVURU FORMU	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.

KISALTMALAR

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACE2	: Angiotensin Converting Enzyme 2
ARDS	: Akut Respiratuvar Distres Sendromu
ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CK	: Kreatin Fosfokinaz
CoV	: Koronavirüs
CQ	: Klorokin
CRISPR dizilim kümesi)	: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (DNA
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DVT	: Derin Ven Trombozu
EKG	: Elektrokardiyografi
FDA Dairesi)	: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç
FPV	: Favipiravir
GISRS	: Global Influenza Surveillance and Response System
HA	: Hemaglutinin
HcoV	: Human Coronavirus (İnsan koronavirüsü)
HCQ	: Hidroksiklorokin
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IDSA	: Infectious Diseases society of America
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmün globülin
IL	: İnterlökin
IVIG	: İntravenöz İmmunglobülin
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LPV/r	: Lopinavir-ritonavir
MERS Sendromu)	: Middle East Respiratory Syndrome (Ortadoğu Solunum
MERS-CoV	: Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü

MODS	: Multi Organ Disfonksiyon Sendromu
NA	: Nöraminidaz
NAAT	: Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri
NK	: Natural Killer
NLR	: Nötrofil-Lenfosit Oranı
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
PTE	: Pulmoner Trombo Emboli
RdRp	: RNA bağımlı RNA polimeraz
RNA	: Ribonükleik Asit
RSV	: Respiratuvar Sinsityal Virüs
RT-PCR	: Real-time Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RV2	: Respiratory Viral PCR Panel 2
SARS	: Severe Acute Respiratory Syndrome (Ciddi Akut Solunum Sendromu)
SARS-CoV	: Ciddi Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü
TCZ	: Tocilizumab
TGF- β	: Transforming Growth Faktör Beta
TLR	: Tool-like Reseptör
TMPRSS2	: Tip 2 Transmembranaz Serinproteaz
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VTM	: Virus Transport Medium
WHO	: World Healt Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

TABLO 1: PANDEMİ VE EPİDEMİLERE NEDEN OLAN İNFLUENZA A SUBTİPLERİ	25
TABLO 2: ABD’DE 1982-83 VE 2017-18 YILLARI ARASINDAKİ MEVSİMSEL İNFLUENZA SALGINLARI.....	27
TABLO 3: TEST SONUÇLARINDA ALINACAK REFERANS DEĞERLER	45
TABLO 4: HASTALARIN YAŞ ORTALAMALARINA GÖRE PCR SONUÇLARI	49
TABLO 5: POZİTİF PCR GRUBUNDAKİLERİN VE NEGATİF PCR GRUBUNDAKİLERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN DAĞILIMLARININ İNCELENMESİ.....	50
TABLO 6: KRONİK HASTALIK ÖYKÜSÜ	51
TABLO 7: PCR SONUCUNA GÖRE POZİTİF VE NEGATİF GRUBUNDAKİLERİN KRONİK HASTALIK ÖZELLİKLERİNİN DAĞILIMLARININ İNCELENMESİ.....	51
TABLO 8 : RESPIRATORY VİRAL PCR PANEL 2 İLE HASTANEMİZDE YAPILAN COVID-19 PCR SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	53
TABLO 9: SARS-COV-2 POZİTİF VE NEGATİF GRUBUNDAKİLERİN KLİNİK BULGU VE ÖZELLİKLERİNİN DAĞILIMLARININ İNCELENMESİ	54

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1: VİRAL ENFEKSİYONLARDA BT BULGULARI	17
ŞEKİL 2: NUVE DF 590 DERİN DONDURUCU	44
ŞEKİL 3: RV2 (GENEMAP RESPIRATORY VİRAL PCR PANEL 2)	45
ŞEKİL 4: İDEAL RNA AMPLİFİKASYONU VE POZİTİF VE NEGATİF SONUÇLAR	46
ŞEKİL 5: NAZOFARİNGEAL SÜRÜNTÜ TOPLAMA ÇUBUĞU	46
ŞEKİL 6: VİRAL TRANSPORT MEDİA.....	47
ŞEKİL 7: BIO-RAD CFX96 TOUCH DEEP WELL RT-PCR DETECTION SYSTEM.....	47
ŞEKİL 8: HASTALARIN CİNSİYETLERE GÖRE DAĞILIMI.....	48
ŞEKİL 9: YAŞ GRUPLARININ SARS-COV-2 POZİTİFLİK ORANLARI (1:<30YAŞ, 2:30-40 YAŞ,3:40-50 YAŞ, 4:50-60 YAŞ 5:>60 YAŞ).....	49
ŞEKİL 10: RESPIRATORY VİRAL PCR PANEL SONUÇLARI.....	52
ŞEKİL 11 : SEMPTOM BAŞLANGICINDAN HASTENEYE BAŞVURU ANINA KADAR GEÇEN SÜRE	55
ŞEKİL 12: SON 8 GRİP SEZONUNDAN ALINAN SAĞLIK BAKANLIĞI İNFLUENZA VERİLERİ	61
ŞEKİL 13: MMWR İNFLUENZA VE DİĞER SOLUNUM YOLU VİRÜSLERİNİN YILLARA GÖRE DEĞİŞİMİ (CDC)	62

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı Covid-19 pandemisi döneminde üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu belirtileriyle acil servise başvuran hastaların Sars-Cov-2 İnfluenza ve RSV'nin hangi oranlarda görüldüğünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 15 Mart 2021- 15 Mayıs 2021 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Acil Servisi yeşil alan polikliniklerine üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ile başvuran hastalardan nazofaringeal sürüntü örneği alınarak Sars-Cov-2, İnfluenza ve RSV etkenleri Multiplex PCR testi kullanılarak tespit edilmiştir. Araştırma prospektif, tanımlayıcı vaka çalışması olarak yürütüldü. Hasta seçimi yeşil alan polikliniklerinde çalışan hekimlerce tespit edilmiştir. Numuneler hastanemiz 'Covid-19 PCR Numune Alım Alanı'nda alınmıştır. Tüm hastalardan iki adet nazofaringeal sürüntü alınmıştır. Birincisi RV2 panelde, ikincisi hastanemiz rutin Covid-PCR testinde kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 359 hasta katılmıştır. Bu hastaların %51'i erkek, %49'u kadındır. Hastaların yaş aralığı 17-70 arasında değişti ve yaş ortalaması 36,2' idi. Hastalarımızın 349 tanesi ayaktan takip edildi. 1 hasta serviste 1 hasta yoğun bakımda takip edildi. Yoğun bakıma alınan hasta öldü. Çalışmamıza katılan hastaların %71,3'ünde komorbid hastalık öyküsü yoktu. En sık görülen hastalıklar hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıktı. Çalışmamıza katılan hastaların 94'ünde Sars-Cov-2 pozitif, İnfluenza ve RSV saptanmamıştır. Öksürük, nefes darlığı, hırıltılı solunum ve ateş Sars-Cov-2 hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuş, burun akıntısı negatif olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuş.

Sonuç: Pandemi döneminde Sars-Cov-2 bulaşına karşı alınan önlemler diğer solunum yolu virüslerinin de dolaşımdaki seyrini düşürmüştür. İnfluenza ve RSV seviyelerinde tarihi düşüşler saptanmıştır. Alınan kısıtlamalar kalktığında diğer solunum yolu virüslerden kaynaklanan epidemiler de beklenmektedir. Bu virüslerin sürveyans çalışmaları yakından takip edilmelidir ve yeni salgınlara hazırlıklı olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sars-Cov-2, influenza, RSV, Multiplex, RT-PCR

ABSTRACT

Objective: This study aims to investigate the rates of SARS-CoV-2 Influenza and RSV in patients who applied to the emergency department with symptoms of upper and lower respiratory tract infections during the COVID-19 pandemic.

Material and Methods: This study was conducted with patients admitted to the University of Health Sciences Kartal Dr. Lutfi Kırdar City Hospital Emergency Department with symptoms of upper respiratory tract infectionInfluenza, between 15.03.2021 and 15.05.2021. SARS-CoV-2 and RSV were studied by using Multiplex PCR test on nasopharyngeal swab samples taken from these patients. The research was conducted as a prospective, descriptive case study. Patient selection was determined by physicians working in green area polyclinics. The samples are taken in the 'COVID-19 PCR Sample Collection Area' of our hospital. Two nasopharyngeal swabs were taken from all patients. The first one used in the RV2 panel, and the second one used in our hospital's routine COVID-PCR test.

Results: A total of 359 patients had participated in this study. Of these patients, 51% were men and 49% were women. The age range of these patients ranged from 17 to 70, with a mean age of 36.2. 349 of these patients followed up as outpatients. One of these patients was followed up in the pandemic service and another one of these patients was followed up in the pandemic intensive care unit. The patient who was taken to the intensive care unit is dead. 71.3% of the patients included in our study had no history of comorbid disease. The most common diseases were hypertension, diabetes, and cardiovascular disease. SARS-CoV-2 was positive in 94 of the patients participating in our study conversly influenza and RSV not detected. Cough, shortness of breath, wheezing and fever is found to be significantly higher in SARS-CoV-2 patients, however nasal discharge was significantly higher in the group with patients had not SARS-CoV-2.

Conclusion: Measures taken against the transmission of Sars-Cov-2 during the pandemic period also reduced the incidence of other respiratory viruses. Historical declines has been found in influenza and RSV ranks. When the restrictions are lifted, epidemics from other respiratory viruses are also expected. Surveillance studies of these viruses should be closely followed and should be prepared for new outbreaks.

Keywords: Sars-Cov-2, influenza, RSV, Multiplex, RT-PCR

1.GİRİŞ

Solunum yolu virüsleri toplumda yaygın görülen ve kendini sınırlayan hafif enfeksiyon sendromlarından alt solunum yolu enfeksiyonlarına ve ARDS (Akut Respiratuvar Distres Sendromu) gibi ağır tablolara yol açabilmektedir.

Üst solunum yolu enfeksiyonları 200'den fazla virüs alt türü ile ilişkilendirilmiştir. İnsan metapnömovirüs ve bocavirüsler gibi soğuk algınlığına neden olabilen yeni virüsler, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve pan-viral DNA mikrodizileri (Virochip) teknolojisi kullanılarak tanımlanmıştır. Solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan yeni virüslerin tanımlanması bekleniyor. 100'den fazla serotip içeren rinovirüsler, soğuk algınlığı semptomlarıyla ilişkili en yaygın virüslerdir ve toplu olarak soğuk algınlığının yüzde 30 ila 50'sine neden olur.

Koronavirüsler, soğuk algınlığının yaklaşık yüzde 10 ila 15'ine neden olur. İnfluenza ve parainfluenza gibi belirgin mevsimsel varyasyona sahip virüsler, tipik olarak diğer soğuk algınlığı virüslerinden daha fazla sistemik semptomlara neden olur. İnfluenza virüsü, soğuk algınlığının yaklaşık yüzde 5 ila 15'ine neden olur ve solunum sinsitiyal virüsü (RSV) ve parainfluenza virüsünün her biri yaklaşık yüzde 5'ten sorumludur. Adenovirüsler ve enterovirüsler de soğuk algınlığı ile ilişkilendirilmiştir. Gözlemlenen klinik hastalık temelinde olası Viral patojeni belirlemek mümkün değildir; yukarıdaki Viral patojenlerin tümü benzer semptomlara neden olabilir. Parainfluenza ve RSV'nin küçük çocuklarda soğuk algınlığı semptomlarına neden olma olasılığı daha yüksektir.

Koronavirüsler (CoV), soğuk algınlığı gibi toplumda yaygın görülen, kendi kendini sınırlayan hafif enfeksiyon tablolarından, Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) gibi daha ciddi enfeksiyon tablolarına neden olabilen büyük bir virüs ailesidir. Koronavirüslerin insanlarda bulunan, insandan insana kolaylıkla bulaşabilen çeşitli alt tipleri (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV) bulunmaktadır. İnsanlar arasında dolaşan bu alt türler çoğunlukla soğuk algınlığına sebep olan virüslerdir. Bununla birlikte hayvanlarda

saptanan birçok koronavirüs alt türü mevcuttur ve bu virüslerin hayvanlardan insanlara geçerek insanlarda ağır hastalık tablolarına neden olabildiği bilinmektedir.

İnfluenza virüsleri antijenik şiftler yaparak her yıl epidemik salgınlara yol açmaktadır. Tarihte belirli dönemlerde pandemilere sebep olduğu için yakından takip edilmesi gereken bir virüs ailesidir. Koronavirüsler gibi basit soğuk algınlığından hayatı tehdit edici ARDS tablolarına yol açmaktadır.

RSV parainfluenza pnomovirida ailesinin bir üyesidir. A ve B olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır. İnfluenza ve koronavirüsler gibi mevsimsel salgınlara yol açmaktadır. Özellikle 2 yaş altı ve 50 yaş üstü kronik hastalığı olanlarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir.

31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 2019-nCoV hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüs SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19 salgınını 30 Ocak'ta "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" olarak sınıflandırmış, ilk salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle 11 Mart'ta küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır.

Bu andan itibaren tüm ülkeler izolasyon önlemleri almaya başladı. Uçak seferleri iptal edildi. Maske ve sosyal mesafe kısıtlamaları zorunlu hale getirildi. Kafe, tiyatro, sinema, spor aktiviteleri gibi insanların bir arada bulunduğu yerler sırayla kapatılmaya başlandı. Okullar tatil edildi. Uluslararası toplantılar iptal edildi. Virüsün tüm dünyadaki yayılımını engellemek için çok uluslu tedbirler alındı.

Koronavirüsler bulaş yolları ve oluşturduğu hastalık tablosuna göre solunum yolu enfeksiyonlarına benzer yollarla bulaşmaktadır ve genellikle aynı semptomlara sebep olmaktadır. Diğer solunum yolu virüslerini tanımak ve pandemi dönemindeki seyirlerini tespit etmek ve üst solunum yolu hastalığı belirtileri olan hastalarda etkeni tespit etmek bize tanı ve tedavide yardımcı olacaktır.

Covid-19, influenza ve RSV benzer semptomlar ve hastalık özelliklerine sahip olmasına karşın tedavi ve yönetimde farklılıklar bulunmaktadır. RSV ve Covid-19 da antiviral tedavi bulunmayıp, semptomatik tedavi uygulanmasına karşın İnfluenza’da antiviral tedavi uygulanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı multiplex RT-PCR testi kullanarak benzer semptomu olan hastaların etyolojisini ve pandemi dönemindeki seyirlerini incelemektir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. KORONAVİRÜSLER VE SARS-COV-2

2.1.1 Tanım

Covid-19 hastalığı, ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde 2019 Aralık ayında ortaya çıkan, oldukça bulaşıcı bir solunum yolu hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Şubat 2020'de tanımlanmıştır (1). Başlıca semptomları ateş, öksürük, nefes darlığı, kas ve vücut ağrılarıdır.

Sars-Cov-2; Covid-19 hastalığına neden olan Coronaviridae familyasının bir üyesidir. 7 Ocak 2020'de tanımlanmıştır ve virüsün adı geçici olarak 2019-nCoV olarak bildirilmiştir (2). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Şubat 2020'de tanımlanmıştır (1).

2.1.2 Tarihçe

Koronavirüsler, iç içe geçmiş bir mRNA seti kullanarak çoğalan virüsler olarak adlandırılan nidovirales takımında bir aile olarak sınıflandırılır (3). Koronavirüs alt ailesi ayrıca dört cinse ayrılır: alfa, beta, gama ve delta koronavirüsler. İnsan koronavirüsleri (HCoV'ler) bu cinslerin ikisinde bulunur: alfa koronavirüslerden HCoV-229E ve HCoV-NL63 ve beta koronavirüslerden HCoV-HKU1, HCoV-OC43 insanlarda dolaşım halinde bulunur ve genellikle hafif üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olurlar.

Son yirmi yılda hayvan betakoronavirüslerinin insanlara çapraz geçişinin ciddi hastalığa neden olduğu iki olay olmuştur. Bu tür ilk örnek 2002-2003 yıllarında, Çin'in Guangdong eyaletindeki aracı konak olan misk kedileri aracılığıyla yarasalardan köken alan yeni koronavirüsün insanlara geçtiği zamandı. Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü (SARS CoV) olarak adlandırılan bu virüs, çoğunlukla Çin ve Hong Kong'da 8422 kişiyi etkilemiş olup kontrol altına alınmadan önce 916 ölüme (ölüm oranı %11) neden oldu (4). 10 yıl sonra 2012'de yine yarasa kökenli Orta Doğu Solunum Sendromu koronavirüsü (MERS-Cov), Suudi Arabistan'da ara konakçı olarak tek hörgüçlü develerle ortaya çıktı, 2494 kişiyi etkilemiş ve 858 kişinin ölümüne (ölüm oranı %34) sebep olmuştur (5).

2.1.3 Covid-19'un Kökeni ve Yayılması

Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaletinin başkenti ve Çin'in önemli bir ulaşım merkezi olan Wuhan kentindeki yetişkinler, nedeni bilinmeyen şiddetli zatürre ile yerel hastanelere başvurmaya başladı. İlk vakaların çoğunun ortak bulaş noktası canlı hayvan ticareti de yapan Huanan toptan deniz ürünleri pazarıydı. SARS salgınında edinilen tecrübelerle geliştirilen sürveyans sistemi etkinleştirildi ve hastaların solunum örnekleri etiyolojik araştırmalar için referans kabul edilen laboratuvarlara gönderildi. 31 Aralık 2019'da Çin, salgını Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne bildirdi. 7 Ocak'ta etkenin yarasa koronavirüsü ile %95 'den fazla homolojiye ve Sars-Cov ile %70' den fazla benzerliğe sahip koronavirüs olduğu saptandı. Bu virüs geçici olarak 2019 nCoV olarak isimlendirildi (2). Huanan deniz ürünleri pazarından alınan çevresel numuneler de pozitif çıktı (6). Vakaların sayısı katlanarak artınca ve yeni maruz kalan kişilerin canlı hayvan pazarına maruz kalmadığı görülünce insandan insana geçişin gerçekleştiği gösterilmiş oldu (7). İlk ölümcül vaka 11 Ocak 2020'de bildirildi. Çin'in diğer eyaletlerinde ve diğer ülkelerde hızla vakalar rapor edilmeye başlandı. Hastaların bakımını üstlenen sağlık çalışanlarına bulaşma 20 Ocak 2020'de açıklandı. İnsanlar arasında hızla yayılarak önce Çin genelinde sonra ise tüm dünyada büyük bir salgına yol açtı. 11 Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü, 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 hastalığı olarak adlandırdı. COVID-19 'a sebep olan ve daha önce geçici olarak 2019 nCoV olarak adlandırılan virüsü de SARS-CoV-2 olarak adlandırdı. 11 Mart 2020'de küresel yayılım göstermesi ile pandemi olarak ilan edildi (1). Türkiye'de ilk vaka 11 Mart 2020'de saptanmıştır (8). Salgın hala tüm dünyada ve ülkemizde devam etmektedir. Bu yazının yazıldığı tarih 11 Mayıs 2021 tarihinde tüm dünyada onaylanmış toplam vaka sayısı 159.188.745, ölen sayısı 3.308.588 olarak kaydedilmiştir (9). Aynı tarihte ülkemizde ise onaylanmış toplam vaka sayısı 5.059.433, ölen sayısı 43.589 olarak kaydedilmiştir (8).

2.1.4. Epidemiyoloji

Dünya çapında doğrulanmış 150 milyondan fazla Covid-19 vakası rapor edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü her hafta vaka sayıları güncellenmektedir (10). Bildirilen vaka sayıları akut enfeksiyonun sadece bir kısmını teşhis edip rapor edebilmektedir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan seroprevalans

alışmaları, Sars-CoV-2'ye önceden maruz kalma yani seropozitiflik oranının bildirilen vakaların 10 kat veya daha fazlasını aştığını ne sürmektedir (11).

2.1.4.1 İletim

- Kişiden kişiye direk bulaşma (Damlacık yolu); Sars-CoV-2 bulaşma yolunun birinci yoludur. Solunum parçacıkları yoluyla yakın mesafeden yani, yaklaşık olarak 2 metre içinde temas yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir (12).

- Havada kalan partiküller yoluyla bulaşma; Daha uzun mesafelerde hava yolu ile iletim söz konusu olabilir. Bununla ilgili yapılan dağınık çalışmalarda (rneğin bir restoranda veya bir otobüste) yetersiz havalandırılmış kapalı alanlarda daha uzun mesafelere bulaşma potansiyeli vurgulanmıştır (13). Havalandırma sistemlerinde ve hastane odalarından alınan hava örneklerinde Viral RNA tanımlanmış olsa da havada ve yüzey örneklerinde yaşayabilir virüs bulma girişimleri nadiren başarılı olmuştur (14). Aerosol oluşturucu prosedlerde hava yolu izolasyon önlemleri alınması tavsiye edilir.

- Dışkı, kan, oküler sekresyon ve semen dahil olmak üzere solunum dışı örneklerde virüs saptanmıştır. Ancak, bu bölgelerin bulaşmadaki rolü belirsizdir (15).

- Solunum yolu virüsleri genellikle kan yoluyla bulaşmaz Sars-Cov-2, MERS-Cov ve Sars-Cov için transfüzyonla bulaşan enfeksiyon bildirilmemiştir.

- Mukozalar dışındaki deri bölgelerinde temas yoluyla bulaşabileceğine dair kanıt yoktur (16).

- Anneden bebeğe vertikal bulaşın boyutu belirsizliğini korumakla beraber bazı çalışmalarda vertikal geçişin mümkün olduğu belgelenmiştir (16).

2.1.4.2 Viral Bulaşıcılık Dönemi

- SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan bir kişinin enfeksiyonu başkalarına aktarabileceği kesin aralık belirsizdir.

- Sars-Cov-2'yi iletme potansiyeli semptomların gelişmesinden önce başlar ve hastalığın erken dönemlerinde zirve yapar, daha sonra bulaş riski azalır. 7-10 gün sonra bulaş riski çok düşüktür (17).

- Viral RNA'nın atılım süresi değişkendir yaş ve hastalığın şiddeti ile artabilir. Yapılan meta analiz çalışmalarında Viral RNA saptanmada medyan süre 18 gün olarak

saptanmıştır. Bu süre bazı kişilerde birkaç ayı bulabilir. Bununla birlikte saptanabilir RNA; her zaman bulaşı göstermez, bulaşın olmadığı bir RNA düzey eşiği var gibi görünmektedir (16).

- Asemptomatik veya presemptomatik Sars-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda bulaşıcılık belgelenmiştir. Yapılan çalışmalarda semptomatik enfeksiyonu olan hastalarda semptom göstermeyenlere oranla bulaşıcılık 3.85 daha fazla bulunmuştur (18).

- Çevresel kontaminasyon yani kontamine yüzeylerde bulunan virüsün ellerle ağız göz ve burundaki mukozalara taşınması olayıdır. Bu iletim türünün sıklığı ve önemi belirsiz olmakla beraber ağır viral kontaminasyon olduğu durumlarda bulaş riski yüksek olabilir. Sars-Cov-2'nin yüzeylerde ne kadar süre kaldığı bilinmemektedir. Diğer koronavirüslerde yapılan testlerde cansız yüzeylerde dezenfeksiyon olmadan altı ila dokuz gün süreyle canlı kaldığı bilinmektedir (19). Çeşitli dezenfektanlar ile 1 dakika içinde koronavirüs inaktivasyon sağlanmıştır (19).

- Sars-Cov-2'nin ara konakçı olarak hayvanlardan bulaştığı düşünülmektedir, ancak hayvan teması yoluyla bulaş riski belirsizdir. Bazı çalışmalarda hayvanlarda virüs varlığı saptansa da hayvanların insanlarda önemli bir enfeksiyon kaynağı olduğunu gösteren herhangi bir kanıt yoktur (16).

- Hastalığı geçirmiş kişilerde hücresel ve humoral immünite geliştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Enfeksiyonu geçiren kişilerde 6 ay içerisinde tekrar hastalığa yakalanma oranları düşüktür (20).

2.1.4.3 Önleme

- Sağlık hizmeti sağlanan ortamlarda covid-19'lu hasta potansiyeli yüksek olduğu için hastalar, sağlık hizmeti sağlayıcıları ve ziyaretçiler önemi bir şekilde denetlenmeli ve ek tedbirler alınmalıdır.

- Kişisel koruyucu tedbirlerin alınması enfeksiyonu önlemede en önemli etkidir. Bunlar; kalabalıklardan kaçınma, kapalı yerlerde en az 2 metre mesafeyi korumak, hasta bireylerle temastan kaçınma, halka açık yerlerde maske takmak, halka açık yerlerde yüzeylere dokunduktan sonra özenli el yıkamak veya en az %60 alkol içeren dezenfektanları kullanmak, sık dokunulan yüzeylerin dezenfekte edilmesi, yüze

dokunmaktan kaçınmak, solunum hijyenini sağlamak (hapşırırken veya öksürürken ağzı örtmek), iç mekanların yeterli şekilde havalandırılmasını sağlamaktır (21)

- Ülkeler bulaşmayı azaltmak için çeşitli ilaç dışı önlemler almıştır. Bunlar; sosyal mesafe ve evde kalma kısıtlamaları, okul ve buluşma mekanları ile zorunlu olmayan iş yerlerinin kapatılması, halka açık toplantıların yasaklanması, seyahat kısıtlamaları, agresif vaka tanımlama ve izolasyon önlemleri, temas takibi ve hastalığa maruz kalanları karantinaya almak gibi ülkelerin ihtiyaçlarına göre değişen önlemlerdir (22) (23) (24).

- Hastalığa maruz kalma sonrası yönetimde semptom göstermezse 14 gün karantina süresi önerilmektedir.

- Aşılar, pandemiyi önlemede en umut verici yaklaşım olarak kabul edilir (25).

- Profilatik ilaç kullanımı ile ilgili araştırmalar devam etmektedir. 16.05.2021 bu yazının yazıldığı tarihte önerilen herhangi bir ilaç bulunmamaktadır.

2.1.5 Viroloji

Koronavirüsler önemli insan ve hayvan patojenleridir. Salgınlar sırasında, soğuk algınlığı koronavirüsleri, yetişkinlerde toplumdan edinilen üst solunum yolu enfeksiyonlarının üçte birinin nedenidir ve muhtemelen hem çocuklarda hem de yetişkinlerde ciddi solunum yolu enfeksiyonlarında rol oynar. Ek olarak, bazı soğuk algınlığı koronavirüslerinin bebeklerde ve çocuklarda ishale neden olması mümkündür. Ciddi şekilde bağışıklığı zayıflamış bir bebekte tek bir ensefalit vakası raporu dışında, merkezi sinir sistemi hastalıklarındaki rolleri olduğu düşünülmüş ancak kanıtlanmamıştır (26).

İnsan koronavirüsü ilk olarak 1965'te üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren erkek çocukta burun salgısından Tyrell ve Bynoe tarafından izole edildi (27). Elektron mikroskobu altında güneşin korona tabakasına benzer morfolojik özelliklerinden dolayı, virüse 'Koronavirüs' adı verilmiştir.

Koronavirüsler, iç içe geçmiş bir mRNA seti kullanarak çoğalan virüsler olarak adlandırılan nidovirales takımında bir aile olarak sınıflandırılır (3). Coronaviridae ailesi, orthocoronavirinae alt ailesi içinde yer alırlar. Orthocoronavirinae alt ailesi ayrıca dört cinse ayrılır: alfa, beta, gama ve delta koronavirüsler. Bu cinsler altındaki

virüsler, insan, domuz, kedi, köpek, kemirgen, yarasa ve kanatlılarda bulunabilmektedir.

Koronavirüsler, tek zincirli, pozitif polariteli, segmentsiz, zarflı RNA virüsleridir ve 4 yapısal proteinden oluşur. RNA genomunu çevreleyen N nükleokapsid ile çevrilidir. Virüsün zarf yapısı üç proteinden oluşur. Bunlar S ve M(transmembran) glikoproteinleri ve glikolize edilmemiş hidrofobik parçası olan E proteinidir. Etrafındaki taç görünümü virüsün yüzeyinden yayılan sivri S glikoproteininden kaynaklanmaktadır. S glikoprotein, reseptöre bağlanan hücrel füzyondan sorumlu reseptöre bağlanan antijendir. M glikoprotini ise, zarf ve virion oluşumunda rol oynar. Bu virüsler, 27 ila 32 kb uzunluğunda bilinen en büyük Viral RNA genomlarına sahiptir (27) (28).

Tam genom dizileme ve filogenetik analiz, Sars-CoV-2'nin Sars-CoV ile aynı alt cins içerisinde bir betacoronavirüs olduğunu, ancak farklı bir kladda olduğunu göstermiştir. Reseptör bağlayan gen bölgesinin yapısı, Sars-CoV'un yapısına çok benzer ve virüsün, hücre içine girişi için aynı reseptörü, ACE2'yi kullandığı gösterilmiştir. Mers-CoV ile daha uzak ilişki görünmektedir. En yakın RNA dizisi benzerliği iki yarasa koronavirüsüdür ve yarasaların birincil kaynak olduğu olası görünmektedir. Sars-CoV-2'nin direk yarasalardan mı yoksa ara konakçı yoluyla bulaştığı bilinmemektedir.

2.1.6 İnfektivite

Epidemiyologlar genel olarak, bulaşıcılık indeksini hesaplamak için kabul edilebilir formüller kullanırlar. Bu amaçla R0 olarak adlandırılan 'temel üreme sayısı' kullanılır ve bir popülasyonda herkesin duyarlı olması beklenen olgu sayısını gösterir. Covid-19 hastalığı için de R0 değerleri değişik çalışmalarda tahmin edilmiştir. Çin ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda R0 değeri 1,5-6,94 arasında (ortalama 3.28, medyan 2.79) olarak bulunmuştur. DSÖ ise 1,4-2,5 olarak tahmin etmiştir. Son yapılan meta analiz çalışmasında Sars-CoV-2'nin R0 değeri 3.42 olduğunu göstermiştir (29).

2.1.6 Patofizyoloji

SARS-CoV-2'nin patojenitesi hakkında hala öğrenilecek çok şey olsa da virüs esas olarak damlacık veya kısa mesafeye dağılan partiküller yoluyla yayılıyor gibi görünmektedir ve bu yayılım ağız, burun, göz gibi cilt dışındaki mukozalarla teması gerektirmektedir (30).

Sars-Cov-2 S proteini aracılığıyla ACE2 reseptörlerine bağlanır. ACE2 reseptörlerinin yüksek oranda bulunduğu nazal bronşiyal epitel hücreleri ve pnömositler gibi hücreleri hedef alır (31). ACE2 reseptörleri bilindiği üzere en yüksek böbreklerde bulunur, bunun dışında en yüksek akciğer ve gastrointestinal kanalda bulunur (32). Yakın zamanda burun epitelinde olduğu kanıtlanmıştır (33). Koronavirüsün reseptöre bağlanmasının ardından iki farklı mekanizma ile konakçı hücrelerine girebilirler; doğrudan füzyon veya reseptör aracılı endositoz (34). Konak hücrede bulunan tip 2 transmembranaz serinproteaz (TMPRSS2) Viral S proteinini aktive eder ve ACE-2'yi ikiye ayırarak konak hücre membranına Viral bağlanmayı kolaylaştırır. ACE-2 ve TMPRSS2, konakçı hücrede bulunur (35). Sars-CoV-2 hücre içine girdikten sonra RNA bağımlı RNA polimerazı (RdRp) aracılığıyla genomu kopyalar ve konakçı hücrenin translasyon mekanizmasını kullanarak viryon için gerekli proteinleri üretir (36).

Sars-CoV-2'nin hücreye girişi ve replikasyonunu sonrasında, endotel ve epitel yapılarında yoğun doku hasarı meydana gelebilir. Bunun sonucunda hücre geçirgenliği artarak alveolar ve intersitisyel ödeme neden olabilir (37). Erken eksüdatif fazda virüsün hücreye girmesi sonrası Viral replikasyonu gerçekleşirken konağın bağışıklık sistemi aktive olur ve sonrasında proinflamatuar sitokinler ve kemokinlerin üretilmesiyle birlikte inflamatuvar hücrelerin toplanmasını ve dentritik hücrelerin olgunlaşmasını indükler. Bununla birlikte sürekli ve hızlı viral genom replikasyonu nedeniyle, bağışıklık sistemi sürekli ve kontrolsüz bir şekilde aktive olur ve konakçı hücrelerin ölümüyle sonuçlanır (38). Bunun sonucunda yaygın inflamasyon, hyalin membran oluşumu fibrin birikimi ve sürfaktan inaktivasyonu ile yaygın alveolar hasar oluşur (39). Eksüdasyon, proliferasyon ve vaskülopatiyeye ek olarak, sitokin kaynaklı olduğu düşünülen, transforming growth faktör beta (TGF- β) ve interlökin 1 beta (IL-1 β) kaynaklı, akciğer fibrozisi gelişebilir ve bu durumun geri dönüşü yoktur (40).

Pulmoner atelektazi, konsolidasyon, bozulmuş kan akışı, şant, vasküler obstrüksiyon; artmış ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu, hipoksemi ve/veya bozulmuş dekarboksilasyon ile sonuçlanarak ARDS tablosuna ilerler (40) (41).

Daha fazla veriye ihtiyaç duyulmasına rağmen, bireylerin aynı virüse maruz kalmasına rağmen farklı klinik özellikler göstermesi bağışıklık sisteminin işlevselliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (42). Bu bağışıklık tepkisindeki farklılıklarda rol oynayan genetik faktörler araştırılıyor (43). Viral enfeksiyonlarla savaşmanın önemli bir yolu, yeterli bir Tip I interferon (IFN) tepkisidir. Tip I interferon sinyalinin aracılık ettiği kemoatraktan yollar ve antiviral yanıt COVID-19'un ilerlemesinde çok önemli görünmektedir (44). Tip I IFN yolundaki mutasyonların ve/veya tip I IFN'ye karşı oto-antikorların aracılık ettiği yollarda bozulma da hastalığın şiddeti ile ilişkilendirilmektedir (45). Ayrıca, şiddetli COVID-19'da alveolar boşluktaki T lenfositleri, makrofajları, NK hücreleri ve monositleri içeren lökosit infiltrasyonları sıklıkla gözlenir (46). Patogenezde sitokin fırtınasına neden olduğu bilinen yüksek plazma inflamatuar sitokinler [interlökinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12), tümör nekroz faktör (TNF- α) ve interferon gama (IFN- γ)] ve kemokinler yer alır (47). Sitokin üretimine, toll-like reseptör (TLR) TLR 3,7/8 etkileşimi ve indirekt olarak hasarlı (enfekte) hücrelerden salınan moleküller aracılık eder (48). Bu olaylar birlikte, proinflamatuar sitokin ve kemokinlerin salınımının artmasına yol açarak ilgili immün reaksiyonları şiddetlendirir. YBÜ'ye kabul edilen COVID-19 hastaları, hastanede yatmayan ve hastanede normal servislerde yatan hastalar kıyasla daha yüksek düzeyde monosit kemotaktik protein, TNF'ler ve IL-6 seviyeleri göstermiştir (7). Lenfopeni ve nötrofili, Covid-19 hastalarında sıklıkla görülen nötrofil-lenfosit oranında (NLR) artışa neden olur. NLR'nin COVID-19 hastalarında hastalık şiddetini tahmin ettiği düşünülmektedir (49).

Şiddetli COVID-19, artmış mikro ve makrovasküler trombotik hastalık ile ilişkilidir. Pulmoner vasküler histolojisinde; şiddetli endotelial hasar, trombozlu mikroanjiyopati, pulmoner kapiller oklüzyon ve neoanjenez görülür (50). Covid-19 ile ilişkili koagülopatiye yol açan patofizyoloji tam olarak anlaşılmamış olsa da endotelial patoloji, vazoklüzyon, staz ve inflamasyonla ilişkili koagülasyon aktivasyonunun ilgili komplikasyonlara katkıda bulunduğunu gösterilmiştir (51).

2.1.7 Klinik Seyir

Sars-Cov-2 asemptomatik enfeksiyonlardan ARDS 'ye kadar değişen tablolarda enfeksiyona neden olmaktadır. Bir çalışmada bu enfeksiyonu olan kişilerin %33'ünün hiçbir zaman semptom geliştirmediğini tahmin edilmektedir (52). Bu çalışmada pozitif test sırasında semptomu olmayan bireylerin yüzde 43 ile 77 arasında olduğu ve medyan oranının %46 olduğu gösterilmiştir (52). Tanı anında asemptomatik olan vakalar sonrasında semptom geliştirebilir. Bir çalışmada ilk pozitif RT-PCR testinden sonra medyan 4 gün (3-7 arası) sonra semptom görüldüğü tespit edilmiştir (53).

Semptomatik hastalar ise hafiften kritik hastalığa kadar değişir. Çin Hastalık Kontrol ve nleme Merkezi'nin yaklaşık 44.500 doğrulanmış enfeksiyonlarını içeren raporda; hastaların %81'inde hafif hastalık (pnömoni yok veya hafif), yüzde 14'nde şiddetli hastalık (nefes darlığı, hipoksi veya 24-48 saat içerisinde görüntülemede %50'den fazla tutulum), yüzde 5 kritik hastalık (ARDS, şok, MODS), lm oranı yüzde 2,3 olarak kaydedilmiştir (54).

şiddetli hastalık için risk faktörleri; artan yaş, komorbit hastalıklar [kalp-damar hastalığı, şeker hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diğer akciğer hastalıkları, kanser (zellikle hematolojik maligniteler, akciğer kanseri ve metastatik hastalık), kronik böbrek hastalığı, solid organ veya hematopoietik kök hücre nakli, obezite, sigara içmek] (54), sosyoekonomik düzey ve cinsiyet, labaratuvar anormallikleri, viral faktörler, genetik faktörlerdir (55).

COVİD-19 için kuluçka süresi genellikle maruziyetten sonraki 14 gün içindedir, çoğu vaka maruziyetten yaklaşık 4-5 gün sonra görülür (56). Semptomatik COVİD-19 hastaları arasında öksürük, miyalji ve baş ağrısı en sık bildirilen semptomlardır. İşhal boğaz ağrısı, tat veya koku anormallikleri gibi diğer özelliklerde ikinci sıklıkta görülür. Pnömoni, ateş, kuru öksürük, dispne enfeksiyonun en ciddi belirtileridir (57). CDC'ye bildirilen semptom durumuna odaklanmış 370.000'den fazla Covid-19 vakasının olduğu bir raporda göstermiş ki:

Vakaların;

- %50 ksrk

- %43 öznel veya 38 ° C ateş
- %36 miyalji
- %34 baş ağrısı
- %29 dispne
- %20 boğaz ağrısı
- %19 ishal
- %12 bulantı/kusma
- %10 altında koku ve duyu kaybı, karın ağrısı, burun akıntısı görülmektedir (58).

Diğer nadir görülen semptomlar arasında konjunktivit, nonspesifik semptomlar; düşme, genel durum bozukluğu, deliryum, nörolojik semptomlar, dermatolojik bulgular (makülopapüller, ürtikeryal ve veziküler döküntüler geçici livedo retikularis) bulunur (54).

Başlangıçta şiddetli olmayan semptomlar bazı hastalarda bir hafta boyunca ilerleyebilir. Şiddetli Sars-CoV-2 nedeniyle Wuhan'da pnömoni nedeniyle hastaneye kaldırılan 138 hasta üzerinde yapılan çalışmada, ilk semptomlardan dispne semptomlarının başlamasına kadar geçen medyan süre 5 gün ve hastaneye başvurudan sonra medyan 7 gün olduğu görülmüş (59).

Covid-19'un çeşitli komplikasyonları tanımlanmıştır:

Akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS), şiddetli hastalığı olan hastalarda en önemli komplikasyondur ve dispnenin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir. Semptomların gelişmesinden ARDS'ye gidişte medyan süre 8 gün olarak bazı çalışmalarda gösterilmiştir (59). Amerika'da yapılan büyük çalışmalarda hastaneye yatan hastaların yüzde 12-24'ü mekanik ventilasyona ihtiyaç duymuştur (60).

COVID-19'lu hastalarda kardiyak ve kardiyovasküler komplikasyonlar aritmiler, miyokardiyal hasar, kalp yetmezliği ve şok miyokard hasarına bağlı olduğu düşünülmektedir. Miyokard hasarının olası nedenleri arasında miyokardit; hipoksik yaralanma; stres (takotsubo) kardiyomiyopati; kardiyak mikrovasküler disfonksiyon,

küçük damar kardiyak vaskülit, endotelitis veya epikardiyal koroner arter hastalığının (plak rüptürü veya iskemi talep etmesiyle birlikte) neden olduğu iskemik hasar; sağ kalp suşu (akut kor pulmonale, pulmoner emboli , erişkin solunum sıkıntısı sendromu ve pnömoni gibi nedenlerle); ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (sitokin fırtınası). Bununla birlikte, bu olası nedenlerin her birinin miyokard hasarına ve bu durumdaki olumsuz kardiyovasküler sonuçlara katkısı belirlenmemiştir (61).

Tromboembolik komplikasyonlar venöz tromboembolizm ve arteriyal trombotik olaylar şeklinde görülebilir. Özellikle yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PTE) yaygındır. Oranlar %10-40 arasında değişmektedir (62). Akut inme ve uzuv iskemisini içeren arteriyal trombotik olaylar da bildirilmiştir (63) (64).

Nörolojik komplikasyonlar Covid-19 hastalarında sıklıkla raporlanmaktadır. Ensefalopati, özellikle kritik hastalarda yaygın bir komplikasyondur. İnme hareket bozuklukları, ataksi ve nöbetler daha seyrek görülür (65).

İnflamatuvar komplikasyonlar şiddetli Covid-19 vakalarında yüksek inflamatuvar belirteçler, inatçı ateşler yüksek proinflamatuvar sitokinler ile kendini göstermektedir. Bu anormallikler genellikle kritik ve ölümcül hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Sitokin sendromuna benzetilmiş olsa da Covid-19'daki sitokin seviyeleri sepsis gibi ciddi sitokin sendromlarından daha az sitokin seviyeleri görülmektedir (66). Oto-antikor aracılı diğer inflamatuvar komplikasyonlar arasında Guillain-Barre Sendromu görülür (67). Kawasaki Hastalığı ve toksik şok sendromuna benzer klinik özelliklere sahip multisistem inflamatuvar sendrom çocuk Covid-19 vakalarında tanımlanmıştır (68).

İkincil enfeksiyonlarda veriler sınırlı olmasına rağmen, ikincil enfeksiyonlar genel olarak Covid-19'un ortak komplikasyonları gibi görünmemektedir (69). Çoğu çalışmada bildirilen bakteriyel ve fungal koenfeksiyon oranı yüzde %8'di ve bunlar başlıca solunum yolu enfeksiyonları ve bakteriyemiye içeriyordu (69). İmmün yetmezlikli ve bazı ARDS vakalarında Aspergilloz bildirilmiştir (70).

Covid-19 iyileşme süresi oldukça değişkendir ve hastalığın şiddetine ek olarak yaşa ve önceden var olan komorbiditelere bağlıdır. Hafif enfeksiyonu olan bireylerin nispeten hızlı iyileşmesi beklenirken (iki hafta içinde), şiddetli hastalığı olan birçok kişi 2 3 ay gibi daha uzun sürelerde iyileşme gösterir (55). En sık görülen kalıcı semptomlar arasında yorgunluk, nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük ve bilişsel bozukluklardır. Veriler devam eden solunum bozukluğu ve kardiyak sekel potansiyeline işaret etmektedir (71).

2.1.8. Laboratuvar Bulguları

Hastanede yatan Covid-19 hastaları arasında görülen yaygın laboratuvar bulguları; lenfopeni, yüksek aminotransaminaz seviyeleri, yükselmiş laktat dehidrojenaz seviyeleri, yüksek inflamatuvar belirteçler (ferritin, C-reaktif protein [CRP], eritrosit sedimentasyon hızı) ve pıhtılaşma testlerindeki anormallikler (72).

Tam kan sayımı hücrelerinden lenfopeni yaygındır. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada %90'ında lenfopeni ($<1500/\text{mikroL}$); %15'inde lökositoz ($>10.000/\text{mikroL}$) ve %15'inde lökopeni ($<4000/\text{mikroL}$) görülmüş (72).

Serum prokalsitonini genel olarak YBÜ hastalarında yüksek saptanmasına rağmen başvuru esnasına genellikle normal seviyelerdedir (59).

Yoğun bakımda yapılan bir çalışmalarda protrombin zamanı (PT) ve aPTT normal veya hafif uzamış, trombosit sayısı normal veya artmış (ort. $348/\text{microL}$), Fibrinojen artmış (ort. 680mg/dL), D-dimer artmış (ort 4877 ng/mL) olduğu gösterilmiştir (73).

Yüksek D-dimer seviyeleri ve lenfosit sayısında progresif düşüş mortalite ile ilişkili bulunmuştur (59).

2.1.9. Görüntüleme Bulguları

Göğüs radyografileri genelde normal olmakla birlikte yaygın görülen anormallikler konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri; bilateral, periferik ve alt akciğer bölgesinde görülmektedir. Semptom başlangıcından 10 ila 12 gün sonra şiddetle artar ve hastalık seyri boyunca artarak seyredir (74).

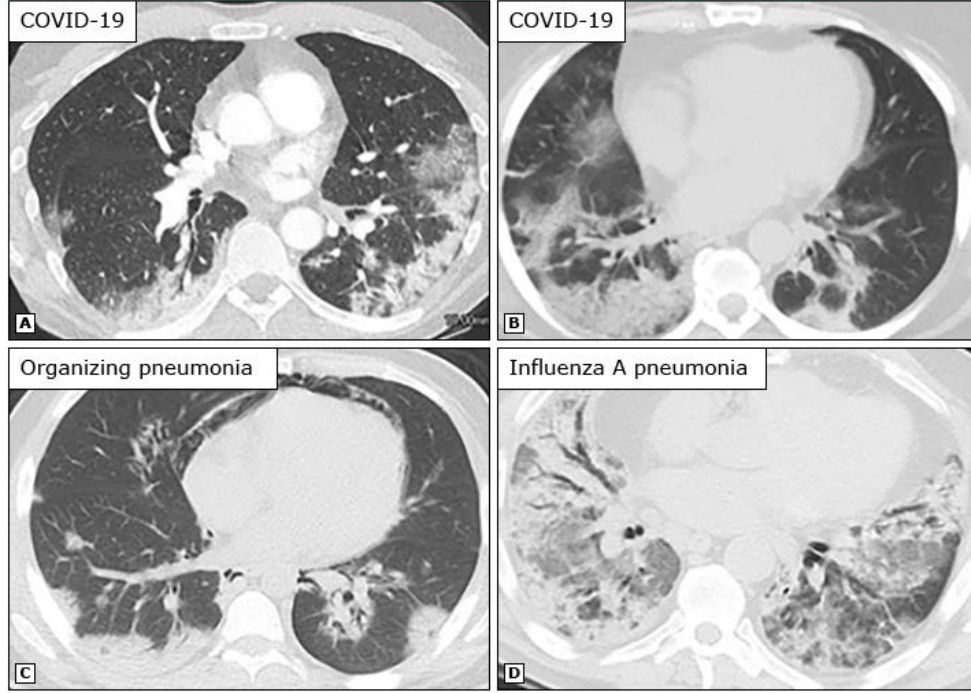
Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) göğüs radyografisinden daha duyarlıdır. Ancak BT deki hiçbir bulgu tam olarak tanı koydurmaz veya ekarte ettirmez. Amerika Radyoloji Koleji Covid-19 için tipik, atipik veya belirsiz olarak kategorize edilmesini önermiştir (75). Covid-19 'lu 2700'den fazla hastanın toraks BT bulgularında aşağıdaki anormallikler kaydedilmiştir (76).

- Buzlu cam opasitesi %83
- Karışık konsolidasyonlu buzlu cam opasitesi %58
- Bilateral plevral kalınlaşma %52
- İnterlobüler septal kalınlaşma %48
- Hava bronkogramları %46
- Diğer daha az yaygın bulgular; kaldırım taşı paterni, bronşektazi, plevral efüzyon ve lenfadenopatidir.

Bu bulgular Covid-19'da yaygın olmasına rağmen, ona özgü bulgular değildir ve sıklıkla diğer viral pnömonilerde de görülür (77). Wuhan'da Covid-19'un değerlendirilmesi için 1014 hastada yapılan RT-PCR ve toraks BT incelemelerinde pozitif torak BT incelemesi %97'lik bir duyarlılığa sahipken PCR testleri referans kabul edilince özgüllük %25 olarak hesaplanmıştır (78).

Göğüs radyografilerinde olduğu gibi toraks BT'de de semptomların başlangıcından hemen sonra normal olabilir veya viral RNA saptanmadan önce pozitif bulgu verebilir (79). Klinik olarak düzelen hastalarda, radyografik anormalliklerin gerilemesi hipoksi ve ateş semptomlarının düzelmesinden sonra görülür (80).

Chest CT findings related to COVID-19 (2)



Typical CT imaging features for COVID-19 and other diseases with similar findings. Posterior, peripheral, and rounded GGO and consolidation in axial images of four patients; COVID-19 (A, B), organizing pneumonia secondary to dermatomyositis (C), and influenza A pneumonia (D). Organizing pneumonia and influenza pneumonia can be indistinguishable from COVID-19 by CT. Routine screening CT for diagnosis or exclusion of COVID-19 is currently not recommended by most professional organizations or the United States Centers for Disease Control and Prevention.

COVID-19: coronavirus disease 2019; CT: computed tomography; GGO: ground-glass opacity.

From: Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020; 2:2. Available at:

<https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rvct.2020200152>. Copyright © 2020. The Authors. Reproduced under the terms of the [Creative Commons Attribution License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

UpToDate®

Şekil 1: Viral Enfeksiyonlarda BT Bulguları

Yatak başı ultrasonografi diğer görüntüleme kaynaklarının hazır olmadığı durumlarda kullanılabilir (81). Plevral hattın kalınlaşması veya kesilmesi, ayrık çok odaklı veya birleşik görünen B çizgileri şeklinde ultrason bulguları tanımlanmış olsa da akciğer ultasonografisinin duyarlılığını ve özgüllüğünü değerlendiren çalışmalar eksiktir (81).

2.1.10 Tanı

Covid-19 tanısı öncelikle Sars-Cov-2 RNA'sının nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT'ler), ile doğrudan tespiti ile konur. NAAT'ler içinde en yaygın olarak kullanılan yöntem revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)'dır ve Covid-19 için altın standart tanı yöntemidir (82). Dünya çapında çeşitli RT-PCR testi kullanılmaktadır. Farklı testler Sars-CoV-2 genomunun farklı bölgelerini tespit eder. Bazıları nükleokapsid, zarf ve spike genleri ve RNA bağımlı RNA polimereaz dahil olmak üzere iki veya daha fazla gen bölgesini hedef alır (83). Diğer, daha az yaygın olan NAAT türleri arasında izotermal amplifikasyon, CRISPR tabanlı testler ve yeni nesil sekanslama bulunur (84).

Antijen testi NAAT'lardan daha az duyarlıdır. Antijen saptayan testler hızlı sonuç verir ve hastanın bakım aldığı yerde gerçekleştirilebilir. NAAT'lara göre daha ucuz olduğundan Dünya Sağlık Örgütü NAAT bulunmadığı zaman ve NAAT sonuç sürelerinin uzadığında teşhis için kullanılabileceğini bildirmektedir (85).

Point-of-care moleküler tanı testi hastane dışı tanılarda ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle kullanılabilmektedir (82).

Serolojik testler kandaki Sars-CoV-2 antikorlarını tespit eder ve üç dört haftadır semptomları olan hastaları veya daha önce enfeksiyonu geçirmiş hastaları tespit edebilir. Serolojik testlerin ilk birkaç günü ve ilk haftaları arasında reaktif olma olasılığı daha düşük olduğundan, akut ortamda tanı için çok sınırlı yararları vardır (86). Covid-19 hastalarında semptom başlangıcından itibaren geçen zamana göre serolojik testlerin duyarlılığını ölçen 38 çalışmanın sistematik bir incelemesinde IgM %23'ünde bir hafta, %58'inde iki hafta ve %75'inde üç haftada tespit edildi. IgG için aynı sürelerde saptama oranları %30, %66 ve %88 olarak tespit edilmiştir (87).

Birçok çalışmada, çoğu bireyin enfeksiyondan sonra sekiz aya kadar kalıcı ve saptanabilir IgG seviyelerine sahip olduğunu öne sürülmektedir (88) (89). Buna karşılık aseptomatik bireyler ve hastalığı hafif atlatan bireyle ilgili yapılan çalışmalarda seropozitifliğin daha kısa sürdüğü gösterilmiştir. Aseptomatik bireylerle yapılan bir çalışmada 8 hafta sonra ölçülen IgG seviyelerinde %40 seronegatif olduğu gösterilmiştir (90).

2.1.11 Tedavi

Bugüne kadar acil kullanım izni kapsamında FDA tarafından onaylanmış üç tedavi bulunmaktadır. Bunlar antiviral ilaç olarak remdesivir, antikor kombinasyonu olan casirivimab/imdevimab, ve Covid-19 geçiren hastalardan elde edilen covelesant plazmadır (91). Bunların dışında antiviral, antiparaziter destek tedaviler ve immünosupresanlar dahil olmak üzere birçok ilaç kullanılmıştır.

İyileşen hastalardan elde edilen convelesant plazma (CP), aktif olarak enfekte olan hastalarda pasif bağışıklık sağlar. Daha önce başka Viral enfeksiyonlarda (kızamık, polio, kabakulak v.b.) kullanılıp fayda gördüğü kanıtlanmış bir yöntem olup yapılan çalışmalarda Sars-CoV-2 enfeksiyonlarında etkinliği kanıtlanmıştır. 23 Ağustos 2020’de FDA tarafından onaylanmıştır (92).

Remdesivir, geniş spektrumlu antiviral aktiviteye sahip bir monofosforamid nükleozid analogudur. Viral RNA’ya bağlı RNA polimerazı inhibe ederek antiviral etki uygular. Daha önce çeşitli Viral enfeksiyonlarda etkisi kanıtlanmıştır. Sars-CoV-2’ye karşı sitotoksik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (93). Ekim 2020’de FDA tarafından onaylanmıştır.

Casirivimab/imdevimab kombinasyonu’nun profilaktik kullanımı (REGN-COV2) iki hayvan modelinde solunum yolundaki Viral yükü azalttığı ve hastalık ilerlemesini sınırladığı gösterilmiştir (94). FDA tarafından Kasım 2020’de acil kullanım izni almıştır.

Lopinavir-ritonavir (LPV/r), viral proteaz enzimine karşı etki eden ve viral replikasyonun geç aşamasında öncü lipoprotein bölünmesini önleyen yaygın bir antiretroviral kombinasyondur. 2003 SARS salgını sırasında, LPV/r tedavi olarak araştırılan terapötik ajanlardan biriydi ve SARS-CoV suşlarına karşı in vitro etki göstermişti (95). Covid-19 pandemisinin ilk zamanlarında SARS-CoV’a etkili olmasından dolayı kullanılmıştır. Yayınlanan çalışmalarda tedavilerde etkili olup olmadığı konusunda karşıt görüşler mevcuttur. Kesin veriler elde etmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (91). Infectious Diseases society of America (IDSA) LPV/r kullanımını önermemektedir (96).

Umifenovir (Arbidol), geniş spektrumlu antiviral aktiviteye sahip bir indol karboksilik asit türevidir. Çin ve Rusya'da influenza tip A ve B virüslerinin neden olduğu enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi için onaylanmıştır (97). Virionun konak hücre zarı ile füzyonunu engelleyerek etki eder. Umifenovir için yapılan çalışmalarda karşıt görüşler ortaya çıkmıştır. Bu sınırlı çalışmalardan elde edilen veriler umifenovir'in COVID-19 tedavisinde etkinliği konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (91).

Favipiravir (FPV) Sars ve Mers tedavisi için geliştirilmiş geniş spektrumlu bir antiviral ajandır. Viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazı rekabetçi şekilde inhibe eden bir pürin analog ön ilacıdır. Yakın tarihli bir çalışmada FPV'nin Sars-Cov-2'ye karşı in vitro inhibitör aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (98). FPV grip tedavisi için Japonya'da onaylanmıştır. Ülkemizde acil kullanım onayı almıştır ve Covid-19 tedavisinde aktif olarak kullanılmaktadır (99).

Hidroksiklorokin (HCQ) ve ana bileşiği klorokin (CQ), başta sıtma ve bağırsak amebiyazisi olmak üzere protozoal enfeksiyonların tedavisinde uzun süre kullanım geçmiş olan aminokinolin ilaçlardır. Her iki ilaç romatoid artrit ve SLE gibi immünolojik bozukluklar için kullanılmıştır. Pandemi başında popüler hale gelmiş olup Sars-CoV-2'nin in vitro inhibisyonuna ilişkin raporların sunulması sonucu birçok ülke tarafından kullanılmıştır (100). Birkaç vaka raporu ve vaka serisi dışında, çoğu klinik çalışma HCQ'nun Covid-19 yönetiminde etkili olduğu bulunmamıştır. Daha sonra temel bir makrolid antibiyotik olan azitromisin ile kombinasyonlarında daha etkili olduğu ortaya atılmıştır (101). Daha sonra yapılan çalışmalarda bu görüşü destekleyici verilerin eksikliği bu görüşü zayıflattı ve FDA tarafından verilen acil kullanım onayının geri çekilmesine neden oldu (102) (91). Ülkemizde de T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından HCQ ve CQ kullanımını tedavi rehberinden kaldırıldı.

Anakinra, interlökin-1 (IL-1) reseptör antagonisti olarak işlev gören immünosupresif bir ajandır. Birkaç vaka çalışmasında anakinra'nın Covid-19'un enflamasyon belirtileri olan hastalarda diğer tedavilerle birlikte kullanıldığında anakinra semptomları hafifletmede ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmada etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (103).

Metilprednizolon ve deksametazon gibi kortikosteroidler, inflamasyonla ilişkili hastalıklarda standart tedaviler arasındadır. Sars-CoV-2 enfeksiyonuna eşlik eden inflamatuvar yanıtta erken ve yüksek doz kısa süreli steroid tedavisi iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir (104) (105).

Tocilizumab (TCZ). İmmün aracılı bozuklukların tedavisinde kullanılan immüsupresif bir monoklonal antikordur. İnterlökin-6 reseptörü antagonistidir. Anakinra ve kortikosteroidlere benzer şekilde TCZ, hiperinflamasyonu yönetmek için COVID-19'da destek tedavi olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda septik şokun gerilemesi, invaziv mekanik ventilaston ihtiyacında azalma ve inflamasyon belirteçlerinde azalma gibi birkaç faydası görülmüştür (106).

İnterferonlar (IFN'ler), inflamatuvar yanıtı azaltabilen immünomodülatörlerdir. Konağın virüse karşı immünolojik savunmasını güçlendirerek Sars-CoV-2'nin replikasyonunu baskılayarak ve anti-inflamatuvar etki göstererek destekleyici tedaviye alternatif olarak kullanılması öngörülmüştür. Etkisinin kanıtlanması ve için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (107).

Doku plazminojen aktivatörü (TPA), şiddetli hipoksik Covid-19 hastaları için destekleyici tedavi olarak kullanılan bir trombolitik ajandır. TPA uygulamasının, trombüsü hemen parçalayarak ve diffüze ederek trombüs oluşumu yaşayan hastalara yardımcı olabileceği ve böylece oksijen seviyelerini iyileştirebileceği varsayılmaktadır. Ancak kanama riskinin yanı sıra Covid-19 hastalarında TPA kullanımı ile ikna edici terapötik faydalar bildirilmemiştir (108).

İntravenöz İmmuglobülin (IVIG), patojenlerin immünolojik baskılanması arttırmak için hasta tarafında üretilen antikorları desteklemek için kullanılan bir kan ürünüdür. Bağışıklığı baskılanmış birkaç vaka serisinde İVİG tedavisinin dramatik iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (108).

Nafamostat, pankreatit ve pıhtılaşma bozuklukların tedavisi için Japonya'da oanylanmış ve pazarlanan proteolitik enzim inhibitörüdür. Nafamostatın MERS koronavirüsüne karşı in vitro aktivitesi daha önce bildirilmiştir. Bazı vaka serilerinde

klirik iyileşmeyi arttırdığı bildirilse de kullanım için çok az klinik deneyim mevcuttur (109).

Baritinib, janus kinaz 1ve 2 inhibitörüdür ve romatoid artrit tedavisi FDA onaylıdır. Covid-19 yönetiminde hem anti-inflamatuar hem de potansiyel antiviral aktiviteye sahip olduğu için kullanımı IDSA tarafından önerilmektedir (96).

Famotidin, H2 reseptör antagonistidir gastroözefagiyal reflü ve peptik ülserde kullanılır. Çin’de yapılan çalışmalarda proton pompa inhibitörlerine (PPI) kıyasla sağkalımı arttırdığı görülmüş ve tedavide bir seçenek olabileceği düşünülmektedir (110).

2.1.12 Aşılar

Sars-CoV-2 spike proteinini kodlayan nükleozid modifiyeli RNA’lar içere iki aşı mevcuttur. Pfizer/BioNTech (BNT162b2) Moderna (mRNA-1273). Acil kullanım kapsamında FDA tarafından onaylanan ilk aşılardır. Başarılı 3. Faz klinik denemelerinin ardından aşılarda ön etkinliği (%95) ve güvenlik verileri iki dozluk rejimi desteklemiştir (111).

Viral vektör aşısı olarak geliştirilen aşılar Oxford/AstraZeneca (AZD1222), Sputnik (Rusya), Johnson & Johnson (ABD ve Avrupa) ve Convidecia (Çin) bulunmaktadır. Bunlardan AZD1222 ‘de başlangıç etki olarak %82,4’lük bir veri gösterilmiştir. Diğer aşılarla ilgili yeterince çalışma bulunmamaktadır.

İnaktif virüsten geliştirilen aşılar; Sinopharm (Çin), CoronaVac (Çin), Covaxin (Hindistan), CoviVac (Rusya), QazCovid-in (Kazakistan) bulunmaktadır (91).

2.2 İnfluenza Virusları

İnfluenza virüleri, orthomyxoviridae familyası içerisinde yer alır (112). Bu virüsler, 80-120 nm büyüklüğünde, helikal nükleokapsidli, zarflı RNA virüsleridir (27). Majör antijenik özelliklerine yakın zamanda tarif edilen dördüncü bir tip (D) dahil olmak üzere toplam dört farklı cins influenza (A, B, C) ve bulunmaktadır (113). İnfluenza A ve B insanlarda en sık hastalık yapan cinstir.

İnfluenza A virüsler zarf glikoproteinlerinin, hemaglutinin (HA) ve nöraminidazın (NA) antijenik şifitlerle değişikliğe uğramaları sebebiyle tamamen farklı alt tipleri tanımlanmıştır. Bugüne kadar İnfluenza A'da en az 16 farklı hemaglutinin ve 9 farklı nöraminidaz tespit edilmiştir (114). İnfluenza B'de tanımlı tek bir nöraminidaz ve hemaglutinin tanımlanmıştır. Yamagata ve Victoria olmak üzere iki farklı soy tanımlanan İnfluenza B virüsü mevsimsel grip etkeni olarak dolaşımda görülmektedir. İnfluenza C virüsü ise, dolaşımda tek soy halinde bulunur ve sporadik enfeksiyonlara neden olur (115).

2.2.1 İnfluenza Virülerinin Konak Özgüllüğü

İnfluenza tip A virüslerinin doğal kaynağı kuşlardır, ancak bu virüsler çok çeşitli konak özgüllüğüne sahiptir. Evcil kuşlar, domuz, at, insan, sığır, kedi, köpek, deniz memelileri gibi birçok türde görülebilir. Evcil domuz hem insan hem de kuş orjinli virüslerin üremesine olanak verdiğinden, bu virüslerin yeniden karışıma uğraması açısından en uygun konaktır. Kuş tiplerinin ise insana geçişi sınırlı olup insanda zayıf replikasyon gösterir. İnfluenza B tipinde doğal kaynak insandır. İnfluenza C tipi asıl olarak insanları enfekte etmesine karşın domuzları nadiren enfekte eder. İnfluenza D sığırlarda bulunur ve insan enfeksiyonu ile ilişkilendirilmemiştir (116) (27).

2.2.2. Epidemiyoloji

İnfluenza virüslerinin alt tip çeşitliliği nedeniyle isimlendirilmeleri, DSÖ tarafından önerilen formüle göre yapılmaktadır (117). Bu formülde; virüs tipi/orjin aldığı konak/ orjin aldığı coğrafi bölge/ izolat numarası/ İzolaasyon yılı (tip A için HA ve NA alt tipleri) şeklinde belirtilmektedir. Örn: A/Avian/Hong Kong/1/97(H5N1). Ancak insan izolatlarında orjin aldığı konak belirtilmemektedir.

İnfluenza tüm yaş gruplarını etkilemektedir. Daha ağır hastalık riski ve komplikasyon gelişme riski taşıdığından riskli gruplar; hamileler, 5 yaş altı çocuklar, yaşlılar, kronik hastalığı olanlar ve immünsupreselerdir. Bir de maruziyet riski açısından hastaneler, okullar, bakım evleri, gibi kalabalık ortamlar yüksek riskli olarak tanımlanmaktadır (118). İnfluenza, enfekte kişilerin öksürme veya hapşırma yoluyla havaya yayılan virüs yüklü damlacıkların solunmasıyla bulaşabilir. Ayrıca influenza virüsleri ile kontamine olmuş yüzeylerle temas eden eller tarafından yayılabilir. Ilıman

iklimlerde mevsimsel salgınlar çoğunlukla kış aylarında görülürken, tropikal iklimlerde influenza yıl boyu görülebilmektedir. Bu da virüsün sürekli dolaşımında kalmasına neden olmaktadır (118). Kuluçka süresi olarak bilinen enfeksiyondan hastalığa kadar geçen süre 1-4 gün medyan süre 2 gün olarak tanımlanmıştır (118).

İnfluenza virüslerinin antijenik yapısındaki değişiklikler sonucu virüsün özellikleri değişip pandemi ve epidemilere yol açmaktadır. Bunu hemaglütinin ve nöraminidaz glikoproteinlerinde meydana gelen küçük ve büyük değişikliklerle ortaya çıkan antijenik kayma (drift) ve antijenik sapma (shift) ile yaparlar. İnfluenza B virüsleri daha düşük antijenik değişiklik eğilimine sahiptir ve sadece hemaglütinindeki antijenik driftler tariflenmiştir. İnfluenza C'nin genelde çocuklarda ve nadiren erişkinlerde akut solunum yolu hastalığına neden olduğu bildirilmiştir (119).

İnfluenza hemaglütinin, solunum yolu epitel hücre yüzeyi glikoprotein üzerindeki sialik asit kalıntılarına bağlanan bir yüzey glikoproteinidir. Bu etkileşim enfeksiyonu başlatır ve sonrasında virionların kopyalanıp konakçı hücreye bağlanmasında da etkilidir. Sonrasında virionların ayrılması ve başka hücreleri enfekte etmesi için hücrelerden ayrılmasını sağlayan nöraminidazdır (120). HA ve NA'nın tüm tipleri kanatlı hayvanlarda saptanırken, insanda tip 1,2,3,5,7,9 ve nöraminidaz tip1,2 saptanmıştır.

Özellikle influenza A virüslerinde; antijenik şift dediğimiz aynı hücreyi enfekte eden iki farklı virüs arasındaki parça değişimi sonucunda pandemilere yol açabilmektedir. Tabi ki bu tarz antijenik şiftler her zaman pandemiyle sonuçlanmaz (121).

Tablo 1: Pandemi ve Epidemilere Neden Olan İnfluenza A Subtipleri

Antigenic subtypes of influenza A virus associated with pandemics or epidemics

Year	Subtype	Severity of outbreak
1889 to 1890	H2N8*	Severe pandemic
1900 to 1903	H3N8*	Moderate epidemic, probable
1918 to 1919	H1N1, formerly HswN1¶	Extremely severe pandemic
1933 to 1935	H1N1, formerly H0N1¶	Mild epidemic
1946 to 1947	H1N1	Mild epidemic
1957 to 1958	H2N2	Severe pandemic
1968 to 1969	H3N2	Moderate pandemic
1977 to 1978	H1N1	Mild pandemic
2009 to 2010	H1N1	Mild to moderate pandemic ^Δ

* As determined by retrospective serologic survey of individuals alive during those years.

¶ Hemagglutinins formerly designated as Hsw and H0 are now classified as variants of H1.

Δ During the 2009 to 2010 H1N1 influenza A pandemic, mortality was relatively high among individuals <65 years of age and relatively low among those ≥65 years of age.^[1]

Reference:

1. Armstrong GL, Brammer L, Finelli L. Timely assessment of the severity of the 2009 H1N1 influenza pandemic. *Clin Infect Dis* 2011; 52 [Suppl 1]:S83.

Data adapted from: Dolin R. Influenza. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed, Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al (Eds), McGraw Hill Book Company. New York 2008. p.1127.

UpToDate®

Antijenik drift dediğimiz daha küçük ölçüde değişiklikler genelde lokalize salgınlarla ilişkilidir. İnfluenza B virüsleri antijenik değişiklikler açısından daha düşük bir eğilime sahiptir ve genelde antijenik driftler görülür (121).

2.2.3. İnfluenza Virüslerinin Neden Olduğu Pandemiler

20. yüzyılda üç önemli influenza pandemisi gözlenmiştir. 1918 yılında İspanyol gribi(H1N1), 1957 yılında Asya gribi(H2N2), ve 1968 yılında Hong Kong gribi(H3N2) saptanmıştır. Bunlardan tarihin en kötü salgınına yol açan virüs 1918-1919 yılları arasından ortaya çıkan ve tahmini olarak 50-100 milyon (mortalite %5-10) insanın ölümüne yol açtığı düşünülen H1N1 İnfluenza A(İspanyol gribi) virüsünün

neden olduğu pandemide görülmüştür (122). 1957’de İnfluenza A’da H2 ve N2’ye antijenik kayma görülmüştür ve 1957-1958 yılları arasında Asya gribi olarak tanımlanan H2N2 ile 1 milyondan fazla (mortalite<0%3) ölüm görülmüştür (123). 1968-1969 yılları arasında görülen Hong Kong gribi olarak tanımlanan H3N2 influenza A virüsü 700 bin kişinin ölümüne sebep olduğu düşünülmektedir (122). Bu alt tipler halen dolaşımda olan tiplerdir. 1997 yılında kuş-insan geçişli H5N1 varyantı epidemiye yol açtığı görülünce pandemiye dönüşme riski büyük korkulara yol açmıştır. Bu nedenle ulusal ve uluslararası pandemi planları oluşturulmuştur. Oysa korkulan olmamış İnfluenza A (H5N1) virüsü, insandan insana doğrudan bulaş yeteneği kazanmamıştır. 2009 yılında Şubat-Mart aylarında Meksika’da tanımlanan ve hızla dünyaya yayılan domuz kaynaklı influenza A (H1N1) virüsü pandemiye yol açmış ve DSÖ tarafından en yüksek pandemi uyarı seviyesine (Faz 6’ya) yükseltilerek en az iki kıtada yaygın bulaş olduğuna işaret edilmiştir (121). 2013 baharında Çin’de yeni bir kuş gribi virüsü H7N9 İnfluenza A olarak bilinen Avian Çin’de tespit edilmiştir. O zamandan beri grip mevsiminde yıllık salgınlara sebep olsa da pandemiye sebep olmamıştır. CDC tarafından İnfluenza Risk Değerlendirme Aracı kullanılarak değerlendirilen tüm influenza türlerinden pandemi potansiyeli en yüksek tür olarak belirlenmiştir (124).

2.2.4. Grip Salgınlarının Özellikleri

Grip salgınlarının mevsimsel bir dağılımı ve karakteristik bir zaman süreci vardır. Bir influenza salgının kapsamını ve şiddetini etkileyen faktörler daha karmaşıktır. Belli bir influenza mevsiminde tipik olarak iki veya üç farklı influenza suşu aynı anda dolaşır (125).

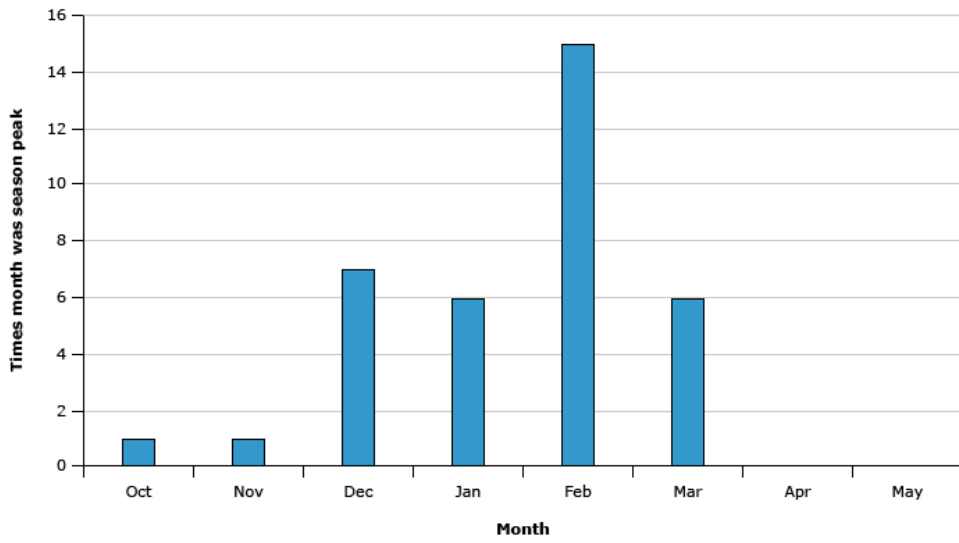
Bir influenza mevsiminde hangi tipin baskın olacağını etkileyebilecek faktörlerden biri, önceki sezondaki çocuklar arasındaki seroproteksiyon oranıdır. Yapılan bir çalışmada ardışık üç influenza sezonunda lokal olarak dolaşan influenza suşlarına karşı oluşan antikorlardan en düşük antikor oranı görülen tipin ertesi yıl baskın influenza alt tipi haline geldiği görülmüştür (126).

Grip salgınları kuzey ve güney yarım küre gibi ılıman iklimlerde neredeyse tamamen kış aylarında meydana gelir (**Tablo 2**). Tropik bölgelerde ise influenza yıl

boyu görülebilir. 85 ülke laboratuvarlarınca doğrulanmış influenza enfeksiyonuna ilişkin bir çalışmada yılda birden fazla influenza epidemisi tropik bölgelerde %41 ılıman bölgelerde %15 olarak bulunmuştur (127).

Tablo 2: ABD’de 1982-83 ve 2017-18 Yılları Arasındaki Mevsimsel İnfluenza Salgınları

Peak month of influenza activity 1982-1983 through 2017-2018, United States



Reproduced from: Centers for Disease Control and Prevention. Influenza: The flu season. Available at: www.cdc.gov/flu/about/season/flu-season.htm (Accessed on March 25, 2019).

UpToDate®

İnfluenza A salgınları tipik olarak aniden başlar, iki ila üç haftalık bir dönemde zirve yapar ve iki ila üç ay sürer. Çoğu salgın genel popülasyonda yüzde 10 ila 20 oranında saldırı oranına sahiptir. Salgınların kapsamını ve şiddetini belirleyen faktörler tam olarak anlaşılamamıştır (121).

2.2.5. İnfluenza Enfeksiyonlarında Patogenez ve İmmünite

İnfluenza virüsleri, solunum yollarına girdikten sonra primer hedefi olan epitel hücrelerini enfekte eder. Daha sonrasında bu hücrelerde yüksek miktarda çoğalan virüsler, alveolar makrofajları enfekte eder. Epitel hücrelerini nekrozla ve makrofajları apoptozis ile öldüren virüsler; immün yanıtı, sitokin ve kemokinlerin üretimini tetikler. Bu inflamatuvar mediatörlerin salınması makrofaj, nötrofil ve T-lenfositlerin alveollere göçünü sağlar (128).

İnfluenza virüslerine karşı oluşan immünite, tipe ve alt tiplere özgüdür ve homotipik reenfeksiyonlara karşı uzun süre korumalıdır. Virüse karşı kazanılmış immünite 5-7 günde ortaya çıkar. Virüsün yüzey glikoproteinlerine (HA, NA) ve cor proteinlerine karşı gelişen sitotoksik T hücre yanıtı mevcuttur. Bu nedenle çapraz koruma sağlamaktadır. Humoral immün yanıt enfeksiyonu takiben 10 günde oluşur. HA ve NA alt tiplerine karşı oluşan antikorla alt tipe özgü IgM ve IgG yanıt oluştururlar. Nazal salgılarda bulunan IgA antikorları enfeksiyonun eliminasyonunda büyük önem taşımasına rağmen kısa ömürlüdür (128).

2.2.5 Klinik Belirti ve Bulgular

İnfluenza tipik olarak 1-4 günlük (ort 2 gün) bir kuluçka döneminin ardından ani ateş, baş ağrısı, kas ağrısı ve halsizlik ile başlar. Bu semptomlara, öksürük boğaz ağrısı ve burun akıntısı gibi ÜSYE belirtileri eşlik eder. Geriatrik popülasyonda tipik belirtilerin aksine iştahsızlık, halsizlik, baş dönmesi gibi genel semptomlar baskın olabilir (129). Ateş genellikle 37,8-40,0 °C arasında değişir ancak 41,1 °C'ye kadar çıktığı gösterilmiştir. Çocuklarda ateş genellikle erişkinlerden daha yüksektir. Kusma ishal gibi gastrointestinal semptomlarda yetişkinlerde genelde görülmemesine karşın çocuklarda %10-20 arasında görülebilir. Fizik muayenede boğazda hafif kızarıklık ve bazen de servikal lenfadenopatiler görülmesine karşın genelde normaldir. Labaratuvar bulgularında lökosit sayısı normal veya düşüktür. Komplike olmayan vakalar genelde iki ila beş gün içinde yavaş yavaş iyileşir (129).

İnfluenza Komplikasyonları:

- **Pnömoni**

İnfluenza'nın başlıca komplikasyonu, en sık olarak, yüksek riskli ve kronik hastalıkları fazla olan hastalarda ortaya çıkan hastalık pnömonidir. Pnömoni, primer influenza pnömonisi, sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, her ikisinin birlikte olduğu mikst tip pnömoni olmak üzere üç tip olarak görülür.,

Primer influenza pnömonisi en az görülmesine rağmen en şiddetlisidir. Yüksek ateş, nefes darlığı ve siyone görünümleri olarak karşımıza çıkan ve progresif olarak ilerleyen bir klinik tablo oluşturur. Akciğer grafisinde konsolidasyon veya bilateral

retiküler veya retikülonodüler opasite içerir. Bilgisayarlı tomografide multifokal peribronkovasküler veya subplevral konsolidasyonu veya buzlu cam opasiteleri görünür (129).

Sekonder bakteriyel pnömoni, 65 yaş üstü hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kliniğinin ayırt edici özelliği, akut influenza semptomlarında ilk iyileşmeden sonra ateş ve solunum semptomlarının yeniden alevlenmesidir. Sekonder bakteriyel pnömonide ateş, öksürük, pürülan balgam üretimi ve radyografide pulmoner infiltratlarla karakterize bir tablo oluşturur (129).

İnfluenza virüsü, trakeobronşiyal epitelini etkileyerek silia kaybına ve hücresel boyutta azalmaya yol açar. viral NA'lar konakçı hücrenin glikokonjugatlarını parçalayarak şeker üretimine sebep olur ve bu da pnömokok kolonilerinin oluşmasına uygun ortam sağlar. Ayrıca influenza nazofaringeal epitelde bakteriyel bağlanma yerlerini arttırarak S. Pneumoniae kolonizasyonunu arttırır. Bu durum sekonder bakteriyel enfeksiyon oluşumuna ve mortalite ve morbiditeye yol açar (130) (131). Karışık Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar ve invaziv pulmoner aspergilloz yine influenza komplikasyonları olarak tanımlanmıştır (129).

ARDS ve MODS 2009-2010 H1N1 influenza A pandemisi sırasında pnömoni sonrası ilerleyen vakalarda bildirilmiştir (129).

- **Miyozit ve Rabdomiyoliz**

Miyozit ve rabdomiyoliz, influenzanın önemli komplikasyonları arasında yer almaktadır. Myaljiler çoğu grip vakasının belirgin bir özelliği olmasına rağmen, gerçek mitozit nadirdir. Akut miyozitin ayırt edici özelliği yaygın olarak bacaklarda olmak üzere, etkilenen kasların aşırı hassasiyetidir. En şiddetli vakalarda kaslarda şişme görülebilir. Yüksek serum kreatin fosfokinaz (CK) değerleri ve miyoglobininüri ile ilişkili ABY (akut böbrek yetmezliği) bildirilmiştir (132).

- **Kardiyak Komplikasyonlar**

İnfluenza enfeksiyonu olan hastalarda çeşitli kardiyak komplikasyon tanımlanmıştır:

Elektrokardiyografik Değişiklikler (EKG); influenza gelişen hastalarda sıklıkla not edilir, ancak kalbin virüs ile doğrudan tutulumundan ziyade altta yatan kalp hastalığı ile ilişkilendirilir. Önceden kardiyovasküler hastalığı olmayan geçici EKG değişiklikleri görülmesine rağmen kardiyak enzim yükseklikleri veya anormal ekokardiyografik bulgu saptanmamıştır (133).

Akut miyokard enfarktüsü; birkaç çalışmada influenza enfeksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (134).

Miyokardit ve perikardit; genellikle influenza'nın nadir komplikasyonlarıdır. Ölümcül influenza B enfeksiyonları ile yapılan çalışmalarda otopside yaygın miyokardit gösterilmiştir (135).

- **Merkezi Sinir Sistemi tutulumu**

Patogenezi tam olarak anlaşılmamakla birlikte ensefalopati, ensefalit, transvers miyelit, aseptik menenjit ve Guillain-Barre Sendromu influenza ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (129).

- **Toksik Şok Sendromu**

S.aereus enfeksiyonu ve akut influenza ile ilişkili toksik şok sendromu tanımlanmıştır ve bildirilen vakaların çoğunda influenza B saptanmıştır.

2.2.6. Tanı

İnfluenza teşhisi, influenza kaynaklı bir salgın sırasında olduğu gibi bazı durumlarda klinik olarak konulabilmektedir. İnfluenza salgını sırasında, influenza komplikasyonları için yüksek risk altında olmayan ve hastaneye kabul edilmeyen hastalarda akut ateşli solunum hastalıkları yalnızca klinik kriterler ile yüksek olasılıkla influenza olarak teşhis edilebilir. Akut başlangıçlı ciddi pulmoner hastalıklar gibi hastanede yatış gerektiren diğer durumlarda ise laboratuvar testleri teşhisin konulmasında önemlidir. İnfluenza virusunun tespiti, gereksiz antibiyotik kullanımı ve gereksiz laboratuvar testlerini azaltabilir, enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkinliğini artırabilir ve antiviral ilaçların kullanımını artırabilir. Bir hastadan test gönderme kararı, influenza aşısının influenza enfeksiyonuna karşı değişken etkinliği nedeniyle

hastanın influenza aşılama durumundan etkilenmemelidir. Olası influenza için hastane yatışı gerektiren hastalar mümkün olduğunca erken test edilmelidir. Test hastalığın başlamasından sonra 4 gün içerisinde yapılmalıdır. Klinik belirti ve semptomlarla ilişkili olarak influenza testinin zamanlaması, influenza testinin duyarlılığı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Viral atılım 24 ila 48 saatlik hastalıkta zirve yapar ve daha sonra hızla düşer. İmmünkompetan konaklarda 5 ila 10 gün sonra solunum yolunda çok az viral replikasyon meydana gelir veya hiç saptanmayabilir. Daha uzun süreli viral atılım ise çocuklar, yaşlılar, kronik hastalığı olanlar, ağır pnömoni tablosuyla hastanede yatan kişiler, obezler ve immünsupresif hastalarda görülebilmektedir (136).

En yüksek virüs yüklerini veren ve en yüksek hassasiyete sahip olan influenza testi için örnek tipleri nazofaringeal aspiratlardır. Bunu nazofaringeal veya nazal sürüntüler ve ardından boğaz sürüntüleri izlemektedir. Hassasiyetlerinin artmasına rağmen, nazofaringeal aspiratlar sıklıkla kullanılmazlar çünkü uygulamaları zordur ve hastalar tarafından kötü tolere edilirler (136).

İnfluenzanın test edilmesi gereken durumlar:

- Influenza benzeri hastalık (IBH) bulguları, pnömoni veya ateş olmadan öksürük ile seyreden influenza komplikasyonları için yüksek riske sahip ve immünsupresif hastalar
- Pnömoni de dahil olmak üzere, ateşli veya ateşsiz akut solunum yolu hastalıklarıyla hastaneye yatış gerektiren hastalar
- İnfluenzanın altta yatan hastalık bulgularını alevlendirebileceği düşünülen kronik kardiyopulmoner hastalığın akut kötüleşmesi ile hastaneye yatış gerektiren hastalar
- İmmün sistemi baskılanmış ateşi olan veya olmayan solunum semptomlarının akut başlangıcı ile başvuran influenza komplikasyonları için yüksek risk altında olan hastaneye yatış gerektiren hastalar
- Hastaneye yatırıldıktan sonra ateşli veya ateşli olmayan solunum semptomları veya solunum sıkıntısı gelişen kişiler

İnfluenza testi için yaklaşım testin ulaşılabilir ve kullanılabilirliğine ve sonuçların ne kadar sürede gerekli olduğuna bağlı olarak değişmektedir. Moleküler

testler daha hassas olduğu için; mümkünse antijen tespit testlerindense moleküler testler tercih edilmelidir (136).

Tanıda kullanılan testler (136):

- **Moleküler Yöntemler**

- Konvansiyonel RT-PCR, İnfluenza Virüsleri için en spesifik ve en hassas testtir. İnfluenza türlerinin ayrımın yapabilir.
- Multiplex PCR, pnömoni ve diğ er etkenleri beraber tespit eden yöntemdir.
- Hızlı moleküler testler, RT-PCR kadar yüksek duyarlılığa sahip gibi görünüyor ve 20 dk'nın altında hızlı sonuç verir. İnfluenza A ve B'yi ayırır ancak alt türlerin ayrımını yapamaz.

- **Antijen Testleri**

- Duyarlılıkları sınırlıdır. Bu yüzden tarama testi olarak veya hastanede daha hassas testler olmadığı zaman kullanılabilir.

- **Viral Kültür**

- Klinik yönetimde kullanış lı değı l ancak sürveyans çalışmalarında kullanılabilir.

- **Serolojik Testler**

- Akut hastalıkların tanısı ve yönetiminde kullanılmaz

2.2.7. Tedavi

İnfluenza hızlı bir şekilde gerçekleş en enfeksiyon olmasına rağmen, genellikle kendini sınırlayan bir enfeksiyondur. Bununla birlikte, bazı yüksek riskli popölasyonlarda artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu gibi durumlarda kullanılan antiviral ajanlar mevcuttur.

- **Nöraminidaz İnhibitörleri**

Zanamivir, oseltamivir ve peramivir, influenza profilaksisi ve tedavisi için FDA tarafından onaylanmış ilaçlardır. Bunların dışında Japonya onaylı laninamivir bulunur (137). Viral replikasyondan sonra virüslerin influenzadan ayrılmasını

önleyerek etki gösterir. Mevcut influenza A ve B suşlarına, 1918 pandemisine neden olan suşa ve Avian influenza A suşlarına etkilidir (138).

- **Adamantanlar**

Amantadin ve rimantadin, adamantanlar olarak bilinen M2 reseptör inhibitörleridir. Sadece influenza A'ya karşı etkilidirler. Bazı adamantanlara direnç geliştiği bilinse de seçilmiş vakalarda tedavi için kullanılırlar (138).

- **RNA polimeraz İnhibitörleri**

Baloxavir, mRNA sentezinin başlamasını inhibe ederek influenza proliferasyonunu bloke eden, endonükleaz inhibitörü yeni bir ilaçtır. H7N9 ve H5N1 dahil olmak üzere İnfluenza A ve İnfluenza B virüslerine etkilidir. Oseltamivire dirençli influenza virüslerine karşı etkilidir. Japonya ve FDA tarafından onaylıdır (138).

Favipiravir, İnfluenza A, B ve C virüsleri dahil olmak üzere birçok RNA virüsünün replikasyonunu inhibe eder. 2014 yılında Japonya'da, mevcut ajanlara yanıt vermeyen veya yetersiz yanıt veren durumlarda endikasyon onayı almıştır. Teratojenik etkisinden dolayı hamilelerde kullanımı kontraendikedir (137).

- **Hemaglütinin İnhibitörleri**

Umifenovir, İnfluenza A ve B enfeksiyonlarının profilaksisi ve tedavisi için Rusya ve Çin'de lisanslı geniş spekturumlu bir antiviral ajandır. İnfluenza virüs enfeksiyonu sırasında HA aracılı membran füzyonunu inhibe eder. 30 yıldan beridir Rusya'da kullanılan bir ilaçtır (137).

2.2.8. Korunma

Aşılama, influenza virüslerinin neden olduğu enfeksiyon ve ciddi sonuçları önlemenin en etkili yoludur. İnfluenza virüsleri yüksek mutasyon oranı gösteren virüslerdir. Bu nedenle her yıl dolaşan virüsler dikkate alınarak yeni aşılar üretilmektedir. CDC, herhangi bir aşıyı diğerine tercih etmeksizin, lisanslı, yaşa uygun

herhangi bir grip aşısı (IIV, RIV4 veya LAIV4) ile 6 aylık ve daha büyük herkese yıllık grip aşısı yapılmasını önerir (139).

FDA tarafından önerilen aşı formülasyonları (139);

Standart doz trivalan ve quadrivalan inaktive edilmiş influenza aşıları:

- Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut inaktive influenza aşıları, inaktive edilmiş split virion veya alt ünite aşılarının preparatlarıdır. Standart doz inaktive aşılar, her yaştaki yetişkinlerde intramüsküler enjeksiyon için FDA tarafından onaylıdır. Bu aşılar virüs başına 15 mcg hemaglütinin içerir ve embriyonlu tavuk yumurtalarında üretilir. İnaktive edilmiş aşılarda hem dört değerlikli hem de üç valanlı formülasyonları mevcuttur. Üç valanlı aşı iki influenza A virus ve bir influenza B virus antijeni içerirken; dört valanlı aşı ise iki influenza A ve iki influenza B virus antijeni içerir.
- Yüksek doz trivalan inaktive influenza aşısı: 65 yaşından büyük bireyler için intramüsküler yüksek doz inaktive aşı önerilmektedir. Bu aşı virüs başına 60 mcg hemaglütinin içermektedir ve bu doz standart aşı dozunun 4 katıdır.
- Adjuvanlı trivalan inaktive influenza aşısı: 65 yaş ve üstü bireylerde kullanım için onay almıştır. MF59 adjuvanı içermektedir.
- Hücre kültüründe üretilen quadrivalan inaktive influenza aşısı: Memeli hücre kültüründe üretilen quadrivalan inaktive influenza aşısı 4 yaş ve üzeri çocuklar için onay almıştır.
- Rekombinant DNA teknolojisi ve bir baculovirüs ekspresyon sistemi kullanılarak üretilen inaktive influenza aşısı: Rekombinant DNA teknolojisi ve virüs benzeri parçacıklar üreten bir baculovirüs ekspresyon sistemi tarafından üretilen rekombinant bu hemaglütinin influenza aşısının üç değerli ve dört değerli formülasyonları mevcuttur. 18 yaş ve üzeri erişkinler için FDA tarafından onaylıdır. Hem HA hem de NA antijenleri içeren diğer formülasyonların aksine, rekombinant aşı sadece hemaglütinin antijenleri içerir.

- Standart doz quadrivalan canlı atenüe influenza aşısı: İntranazal uygulanan canlı zayıflatılmış influenza aşısı, 2-49 yaşları arasında gebe olmayan sağlıklı bireyler için onaylanmıştır.

Ülkemizde mevcut olan aşılar standart doz trivalan ve quadrivalan inaktive edilmiş influenza aşılarıdır.

2.3. Respiratuar Sinsitiyal Virüs (RSV)

RSV, pediatrik popülasyonlarda dünya çapında önemli bir solunum yolu hastalığı nedenidir. Virüs ilk olarak 1955'te coryza'lı şempanzelerden ve daha sonra 1960'ların başında bir bronşiolit salgını sırasında bebeklerden ve çocuklardan izole edildi (140). RSV, Pneumovirus ailesinden Orthopneumovirus cinsine aittir. Daha önce pneumovirüs, paramiksovirüs ailesinin içindeyken sonradan bir aile olarak tanımlanmıştır (141). RSV A ve B olmak üzere iki ana alt tipi vardır. Tek sarmallı RNA genomu; glikoprotein(G) ve füzyon proteini(F) iki ana transmembran proteini olmak üzere diğer proteinlerle beraber bir lipoprotein zarfı içinde bulunur.

Hem hümmrol hem de sitotoksik T hücresi aracılı bağışıklık, RSV'ye karşı etkili konak savunmasını oluşturur. RSV enfeksiyonu sonrası kalıcı bağışıklık oluşmaz ve yaşam boyu reenfeksiyon görülür (140).

Hayvan RSV suşları olsa da insan-RSV enfeksiyonun, tek rezervuarı insanlardır. Virüsün bulaşması, yaygın olarak enfekte salgılarla doğrudan veya dolaylı olarak maruz kalma yoluyla gerçekleşir. Virüs sert yüzeylerde 6 saat veya daha uzun süre kalabilir ve 20 dakika ciltte kalabilir. RSV enfeksiyonu mevsimsel bir hastalıktır. Kuzey yarı kürede, genellikle Kasım'dan Nisan'a kadar sürer. Tropik bölgelerde RSV yıl boyunca sürebilir.

2.3.1. Epidemiyoloji

RSV, 2 yaşından önce hemen hemen her çocuğu enfekte eden yaygın bir virüstdür. Bir yaşın altındaki çocukların %50'si iki defa enfekte olmuştur. Çünkü RSV uzun süreli bağışıklığa yol açmaz ve genellikle çocuklarda ve erişkinlerde üst solunum yolu enfeksiyonu ile sınırlıdır (140).

Sağlıklı yetişkinler, yaşamları boyunca tekrar tekrar RSV ile enfekte olurlar. Tipik olarak üst solunum yolu ile sınırlı semptomlara sahip olurlar.

50 yaş üstü ve altta yatan hastalığı olan erişkinlerde önemli ve tanınması zor bir alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) sebebidir. Prospektif bir çalışmada >50 yaş erişkinler arasında yıllık hastaneye yatış oranları arasında RSV sebebiyle hastaneye yatış oranı 10.000'de 15 olarak saptanmıştır (142). 50 yaş üstü RSV ile hastaneye yatanlar arasındaki ölüm oranı %6-8 olarak görülmüştür (143).

Alt solunum yolu hastalığı riski taşıyan hastalar (144):

- Altı aydan küçük bebekler, özellikle RSV sezonunun ilk yarısında doğanlar, kreşe gidenler ve daha büyük kardeşleri olanlar (asemptomatik RSV enfeksiyonu olan)
- Kronik akciğer hastalığı (bronkopulmoner displazi, kistik fibroz) gibi altta yatan akciğer hastalığı olan bebekler ve çocuklar
- 35 haftadan önce doğan bebekler
- Doğuştan kalp hastalığı olan bebekler ve çocuklar
- Pasif içiciliğe maruz kalan bebekler
- HIV'e maruz kalan, enfekte olmayan bebekler
- Down sendromlu hastalar
- Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar (örneğin, ciddi kombine immün yetmezlik, lösemi veya hematopoietik hücre veya akciğer nakli)
- Persistan astımı olan herhangi bir yaş grubundaki hastalar
- Kardiyopulmoner hastalığı olan yetişkinler
- >2500 m yükseklikte ikamet
- Kronik akciğer hastalığı veya fonksiyonel sakatlığı olan yaşlı erişkin hastalar

2.3.2. Patogenez

RSV vücuda girdikten sonra ilk olarak nazofarenkste çoğalır. Sonrasında bronş epitelinin enfekte ederek hücreden hücreye yayılımla akciğerdeki pnömositlere kadar uzanır. Bu, havayolu obstrüksiyonuna, havayolu hapsine ve artan havayolu direncine

yol açar. RSV solunum yolu epiteli ile sınırlı kalır, çok nadir durumlarda diğer organlarda tespit edilmiştir (144).

2.3.2. Klinik Bulgular

RSV enfeksiyonunda hastanın yaşı, sağlık durumu ve enfeksiyonun primer ya da sekonder olmasına göre klinik bulgular değişmektedir.

- Bebekler ve küçük çocuklarda;

Primer enfeksiyon genellikle alt solunum yolu hastalığına (bronkospazm, bronşiyolit, pnömoni, akut solunum yetmezliği) ve bebeklerde apneye sebep olabilir. Bebeklerin %20'si RSV enfeksiyonunda hırıltı ile gelir ve %2-3'ü hastaneye yatmayı gerektirir (144).

Apne, RSV enfeksiyonunda hastaneye başvuru sebebi olabilir. RSV ile ilişkili ani bebek ölümü sendromu olduğu tahmin edilmektedir. RSV bronşioliti ile hastaneye başvuran hastalarla yapılan sistemik bir incelemede apne gelişim oranı %1,2-23,8 arasında değişmektedir (145).

RSV enfeksiyonu genellikle belirgin, uzun süreli, pulmoner sekel ile sonuçlanmayan kendi kendini sınırlayan bir süreç olarak bilinmektedir.

- Daha büyük çocuklar ve erişkinlerde;

Genellikle üst solunum yolu semptomlarına neden olur. Belirtiler arasında öksürük, nezle, burun akıntısı ve konjonktivit görülebilir. Özellikle yaşlılarda uzun süreli trakobronşit, pnömoni, bronşit, astım ve KOAH alevlenmesine sebep olabilir.

Erişkinlerde RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış kardiyovasküler olaylar (örn. KKY'nin kötüleşmesi, Akut Koroner Sendrom, aritmi) nedeniyle komplike olabilir. İnfluenza ile karşılaştırıldığında 65 yaş üstü hastalarda RSV, 7 günden fazla hastanede yatış, KOAH alevlenmesi ve 1 yıl içindeki mortalite oranlarında artış görülmüştür (146). Bağışıklığı baskılanmış hastalarda RSV pnömonisi, önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (144).

2.3.3. Teşhis

- Klinik Şüphesi;

Uyumlu klinik ve epidemiyolojik özelliklere sahip bebeklerde RSV bronşiolitinden şüphelenilmelidir. Akut ASYE (pnömoni, bronşit, astım veya KOAH atak) ile hastaneye yatırılan bağışıklık sistemi baskılanmış veya 50 yaş üstü hastalarda şüphelenilmelidir (144).

- Laboratuvar Tanısı

RSV'nin laboratuvar tanısı hastanın klinik yönetimini etkileyecekse konulur. Bu durum genellikle ASYE tanısı ile hastaneye yatırılan; çocuklar, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar, tekrarlayan hastalık ve yaşlı erişkinlerde gereklidir (144).

- Test yöntemleri (144)

- Viral kültür, kesin tanı için altın standart yöntemdir. İnsan epitelyal tip-2 hücrelerinde RSV izolasyonu yapılır. Tanımlama 4 gün- 2 hafta sürebilir.
- PCR bazlı testler; RSV tespiti için kullanılan testler tipik olarak mütipleks PCR tabanlı testlerdir. Genellikle kısa sürede sonuç veriler.
- Hızlı antijen tespiti; genellikle 30 dakikanın altında sonuç verir. PCR tabanlı testlerde daha az duyarlı olmasına rağmen çoğu merkezde kullanılır. Palivizumab profilaksisi yanlış negatif sonuçlara sebep olabilir.
- Seroloji, bebeklerde maternal antikor ve tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle sürekli antikor seviyesi yüksek saptanır. Bu yüzden teşhiste yardımcı değildir.

2.3.4. Tedavi

Semptomatik olarak ayaktan tedavi edilen hastalarda genellikle etyolojik tanı araştırmak gereksiz olduğundan; alt solunum yolu enfeksiyonları tanısı almış ve etyolojisi araştırılmış hastalar spesifik tedavi almaktadır.

Alt solunum yollarının RSV enfeksiyonu tedavisi öncelikli olarak destek tedavidir. Klinik durum sık sık incelenmeli sıvı ve solunum desteği sağlanmalıdır

(147). Bronşit ve sekonder pnömoni atakları uygun semptomatik ve uygun antibiyotik tedavisi uygulanır.

Ribavirin, RSV için lisanslı tek antiviral tedavidir. Kullanımı bağışıklığı baskılanmış şiddetli RSV enfeksiyonlarının tedavisiyle sınırlandırılmıştır. Etkinliği tam olarak kanıtlanmamıştır ve pahalı bir ilaçtır (140).

RSV-IVIG, RSV'ye karşı yüksek nötralize edici aktiviteye sahip immünglobülin artık mevcut değildir. Yapılan randomize çalışmalarda hastanede kalış, yoğun bakım ünitesine yatış, mekanik ventilasyon ve ek oksijen ihtiyacının azaltılmasında fayda saptanmamıştır (148).

Palivizumab, RSV'ye özgü hümanize monoklonal antikordur. Gözlemsel çalışmalarda palivizumab, iyi tolere edilmiş gibi görünse de enfeksiyonu veya mortaliteyi azaltmada etkisi tam olarak kanıtlanmamıştır (149).

2.4. Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), birçok modern moleküler biyoloji ve moleküler genetik tekniğinin temelidir. PCR, sadece birkaç saat içinde tek bir DNA molekülünü milyon kat çoğaltabilir. Büyük ölçüde çoğaltılan DNA, diğer tekniklerle analiz edilebilir (150) .

PCR, DNA fragmanlarının hızlı ve oldukça spesifik amplifikasyonuna izin verir. Çok küçük parçalardan bile yüksek miktarlarda DNA sentezlenebilir. PCR, tek tüplü bir reaksiyondur. Her reaksiyon belirli bir genomik düzeyi yükseltmek için özelleştirilmiştir. Bu özgünlük, bir hedef dizinin yan bölgelerini birleştirmek üzere tasarlanmış bir çift oligonükleotid primeri tarafından belirlenir (150).

PCR, 30 ila 40 kez tekrarlanan üç aşamadan oluşur;

- Denatüre etme: Karışım çift sarmallı şablon DNA'nın tek sarmal haline çevrilmesi için 95 °C'ye ısıtılarak denatüre edilir.
- Bağlanma: Karışım erime sıcaklığının hemen altındaki bir sıcaklığa soğutulur primerin bağlanmasına ve DNA polimerazın yerleşmesiyle sonuçlanır.

- Uzama: Sıcaklık zincir uzamasını başlatmak için polimeraz aktivasyon sıcaklığına yükseltilir. Polimeraz nükleotidlerin bağlanmasını katalizleyerek zincirin uzamasını sağlar.

Bu üç aşama tamamlandıktan sonra tekrar sıcaklık arttırılarak döngünün başına dönülür. Amplifikasyon üsteldir ve her PCR sonrası DNA iki katına çıkar. Tek bir şablon DNA molekülü ile milyonlarca kopya üretmek mümkündür. Reaksiyon tamamlandıktan sonra PCR ürünü jel elektroforezle görselleştirilir (150).

PCR tekniğinin avantajları;

- Hızlılık; DNA'nın ekstrakte edilmesi ve ardından amplifikasyon yaklaşık 4 saatte tamamlanır.
- Duyarlılık; DNA'yı tek bir hücreden çoğaltabilir.
- Sağlamlık; Bozulmuş DNA, ve arşivlenmiş doku blokları da sıklıkla başarılı bir şekilde amplifiye edilir.
- Özgüllük; Nükleotid mutasyonları ve trinükleotid tekrarlarını saptar.
- Düşük maliyet ve kullanım kolaylığıdır.

PCR tekniğinin dezavantajları;

- Aşırı duyarlılık nedeniyle küçük miktarlardaki DNA kontaminasyonu bile yanlış negatif veya pozitif bulgulara yol açabilir.
- Uygun PCR primerlerini tasarlamak için nükleotid dizi bilgisi gereklidir.
- Amplifiye edilecek dizinin çok uzun olmaması gerekir.

PCR tekniği birçok klinik uygulamada kullanılır. Genotip belirlemede, nadir dizilerin saptanmasında (maligniteler), enfeksiyöz organizmaların tespitinde, nükleik asit dizisinin miktarının belirlenmesinde (viral yük) etkili bir şekilde kullanılmaktadır (150).

2.5. Multiplex Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Tek bir solunum yolu örneğinden hem bakteri hem de virüsler dahil olmak üzere birden fazla solunum yolu patojenini sağlayan testlerdir. Bu testlerin kullanımı kurumlara göre değişiklik gösterebilir (151). Bazı kurumlarda ilk teşhis için kullanılırken bazılarında şiddetli pnömonisi olan hastalar, bağışıklığı baskılanmış hastalar veya ampirik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda kullanılması planlanmıştır (152).

En yaygın kullanılan mültipleks testler, alt solunum yolu numunelerini ölçmek için kullanılır. FDA tarafından onaylanan birkaç mültipleks test mevcuttur. Birkaç çalışma mültipleks panellerden elde edilen sonuçların geleneksel kültürlerle büyük ölçüde uyumlu olduğunu ileri sürmektedir (153).

Multipleks panellerinin kullanılması, bir solunum yolu örneğinde mikroorganizmanın saptanma olasılığını artırırken, mevcut klinik duruma hangi patojenin sebep olduğunu belirlemek güçtür ve bir viral etkenin tespiti başka bir enfeksiyonun koenfeksiyon olasılığını düşürmez. Bu testler çok ümit verici olsa da hasta sonuçları üzerindeki gerçek etkilerinin kanıtlanması ihtiyaç duyulmaktadır (154).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmada Kartal Dr. Lutfi Kırdar Şehir Hastanesi Acil Servis Yeşil Alana başvuran hastalar alınacağı için ilk aşamada T.C. Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Kurulu'na yapılan müracaata istinaden “Mahmut Altaş-2021-02-06T02_24_05” formun kurul onayı alındı, daha sonra Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lutfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından 514/196/21 karar numarası ile araştırma projesinin yapılabilirliği ve etik kurul uygunluğu onaylandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalara çalışma ile ilgili sözlü ve yazılı açıklama yapıp bilgi verildi. Hazırlanan hasta onam formundaki bilgileri okuyup gönüllülük esasına göre çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair imzaları alındı. Araştırmada; Kartal Dr. Lutfi Kırdar Şehir Hastanesi Acil Servis Yeşil Alana başvuran Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu bulguları olan hastalar dahil edildi. Araştırmaya katılmayı kabul eden hastalar onam formunu okuyup imzaladı ve nazofaringeal sürüntü örneği vermeyi kabul etti.

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma prospektif-gözlemsel olarak planlandı. 15 Mart 2021-15 Mayıs 2021 tarihleri arasında Kartal Dr. Lutfi Kırdar Şehir Hastanesi Acil Servis Yeşil Alana başvuran Üst ve Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu bulguları olan hastalar çalışma kapsamına alındı.

3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri:

Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu belirtileri olan burun akıntısı, öksürük, nefes darlığı boğaz ağrısı hırıltılı solunum, ateş, kas ve eklem ağrısı, tat ve koku kaybı, halsizlik gibi belirtilerden en az birinin olması

18 yaşından büyük olmak

İlk başvurusu acil servis olmak dahil edilme kriterleridir.

3.1.2. Dışlama Kriterleri

18 yaşından küçük olmak

Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu dışında herhangi bir tanı almak,

İlk başvurunun olmaması dışlama kriterleridir.

3.2. Araştırma Hipotezi

Çalışmanın amacını oluşturan ve araştırma konusuna göre başlıca araştırma hipotezi aşağıdaki şekildedir.

H1: Pandemi döneminde Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ile gelen hastalarda Covid-19 şüphesi mevcuttur. Benzer semptomlara sahip olan RSV ve İnfluenza virüslerinin saptanması durumunda Covid-PCR testinin negatif olduğu durumlarda Covid-19 şüphesinden uzaklaşılabilir.

H0: Pandemi döneminde Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ile gelen hastalarda Covid-19 şüphesi mevcuttur. Benzer semptomlara sahip olan RSV ve İnfluenza virüslerinin saptanması durumunda Covid-PCR testinin negatif olduğu durumlarda Covid-19 şüphesinden uzaklaşamaz.

Ayrıca hangi semptomun Covid-19 pozitif hastalarda daha fazla ve daha az görüldüğü araştırıldı.

3.3 Örneklerin Alınması ve Analizi

Acil servise başvuran hastaların isim, iletişim bilgileri, yaş, cinsiyet, çalışma durumu, başvuru şikayetleri, ek hastalıkları ve kullandığı ilaçlar sorgulanıp kaydedildi. Tüm hastaların tansiyon, ateş, nabız solunum sayısı değerlendirildi ve sistemik muayeneleri yapıldı.

Acil servise başvuran Covid-19 şüpheli hastalardan rutin olarak nazofaringeal sürüntü örneği alınır. Bu rutinin yanında her hastadan ikinci bir nazofaringeal sürüntü örneği alınıp çalışmamıza özel olarak bulunan virus transport medium (VTM)



Şekil 2: Nuve DF 590 Derin Dondurucu

Analizin yapıldığı gün derin dondurucudan çıkarılan örnekler çözündükten sonra numuneden alınan 50µL numune örneği ile nükleik asit ekstraksiyonu için 50µL Viral RNA ekstraksiyon solüsyon tamponu bir PCR tüpüne aktarıldı. 5 defa pipetleyip aşağı yukarı karıştırıldıktan sonra 5 dakika inkübasyon için oda sıcaklığında bekletildi. 100 µL karışım oluşturuldu. Oluşturulan PCR tüpleri vortekslenip karıştırılarak hızlıca santrifüjlendi.

44



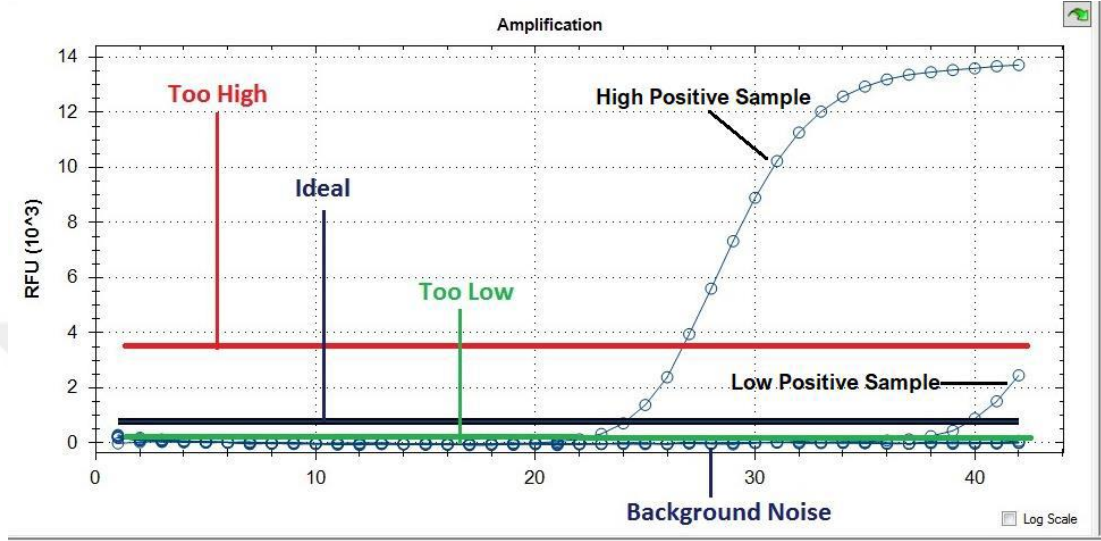
Şekil 3: RV2 (GeneMAP Respiratory Viral PCR Panel 2)

Real-time PCR kullanılırken geneMAP Respiratory Viral PCR Panel 2 klavuzunda aktarıldığı gibi kullanacağımız muhabir floroforlar; İnfluenza A/B için FAM, RSVA/B için ROX, Sars-Cov-2 için CY5 ve internal kontrol için VIC kullanıldı. Biorad CFX96 ayarlarında; 50°C’de 10 dk 1 siklus, 95°C’de 2dk 1 siklus, 95°C ve 60°C’de sırasıyla 1 sn 42 siklus sonrasında ölçümlere başlandı.

Tablo 3: Test Sonuçlarında Alınacak Referans Değerler

Target	Reporter Fluorophore	Sample	
		Ct Value	Result
Influenza A/B	FAM	<40	Positive (+)
		≥40 or NA	Negative (-)
2019-nCoV	CY5	<40	Positive (+)
		≥40 or NA	Negative (-)
RSV A/B	ROX	<40	Positive (+)
		≥40 or NA	Negative (-)
Internal Control	VIC	<36	Positive (+)
		≥36 or NA	Negative (-)

PCR sonuçlarını değerlendirirken **Tablo 3'** de gösterilen referans değerlere göre minimum yapılan siklus sayısı gösterilmiştir. Belirlenen referans değerlerindeki siklus sonrası RNA amplifikasyonu aşağıdaki **Şekil 4'** e göre ideal değerlerin altındaysa negatif olarak kabul edildi.

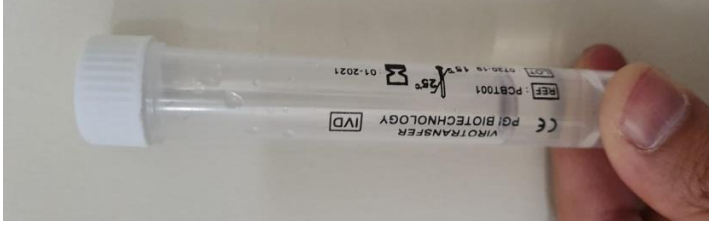


Şekil 4: İdeal RNA amplifikasyonu ve Pozitif ve Negatif Sonuçlar

Çalışmamız için BIO-RAD firmasının CFX96 İn Vitro Diagnostics (IVD) Real Time-PCR (**Şekil 7**) cihazı kullanıldı. Etkenin saptanması için Genmark firmasının geneMAP Respiratory Viral PCR Panel 2 testi kullanıldı. Sürüntü örnekleri Nasopharyngeal sürüntü toplama çubuğu (**Şekil 5**) ile alınıp VTM'lere (**Şekil 6**) aktarıldı.



Şekil 5: Nazofaringeal Sürüntü Toplama Çubuğu



Şekil 6: Viral Transport Media

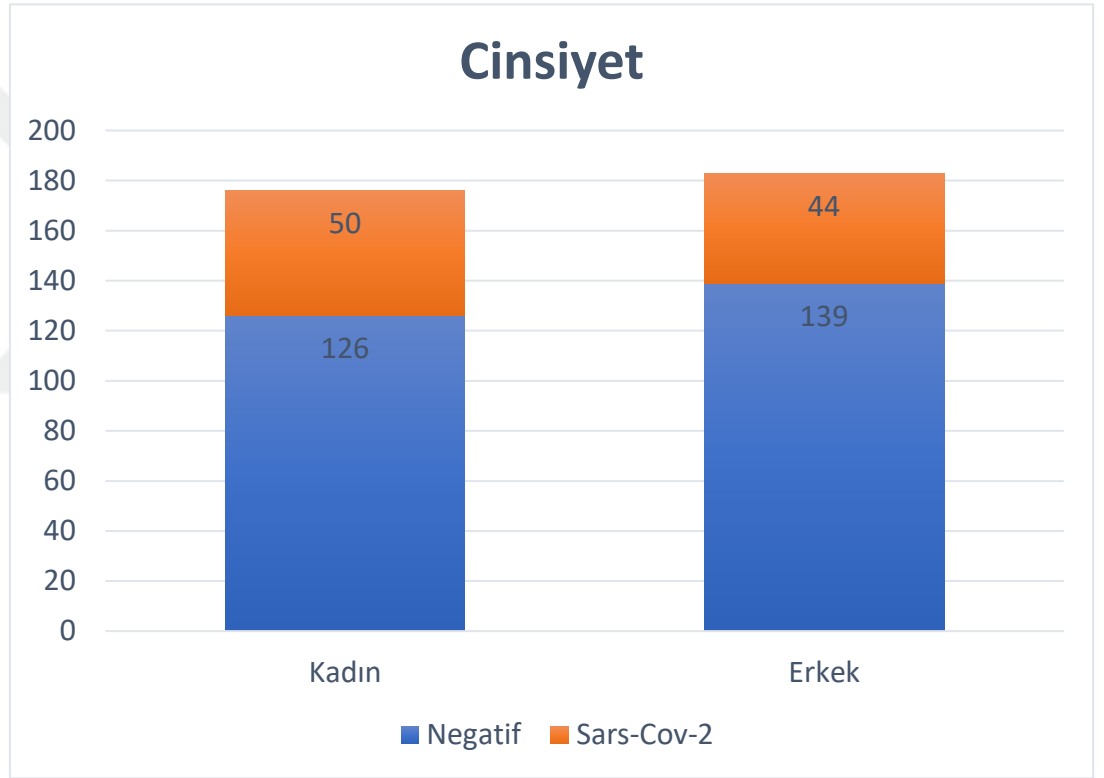


Şekil 7: Bio-Rad CFX96 Touch Deep Well RT-PCR Detection System

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Özellikleri

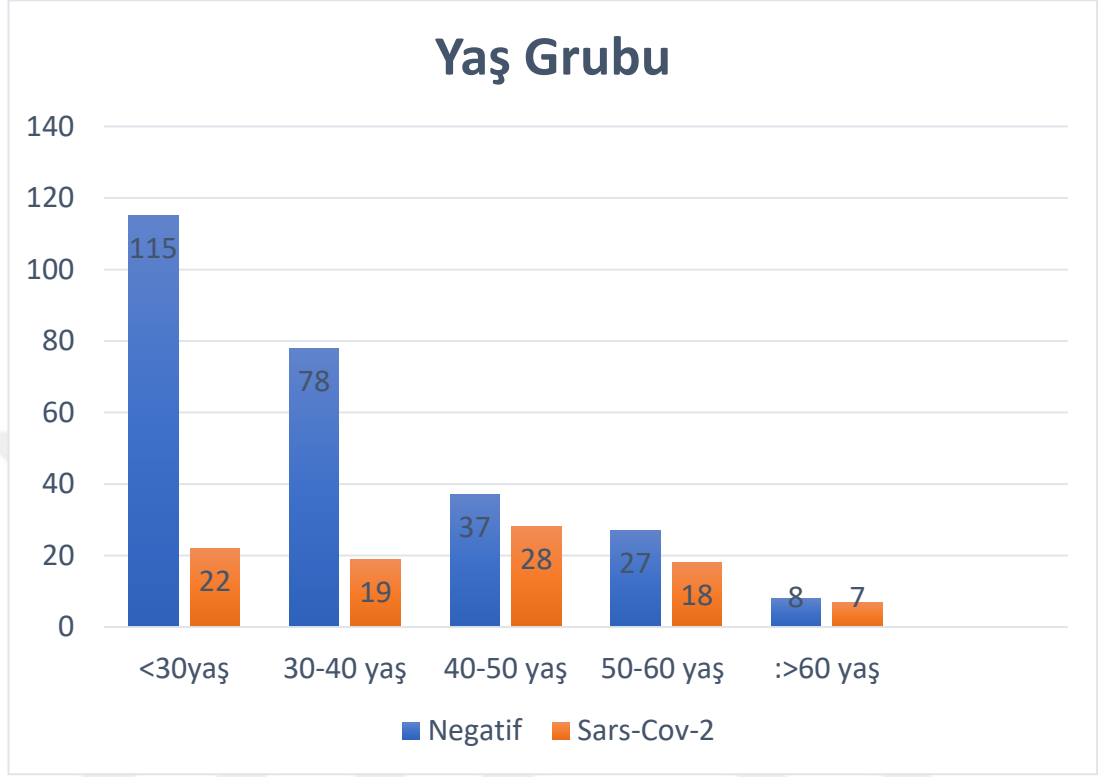
Çalışmaya alınan toplam hasta sayısı 359'dur. Bu hastalardan 183'ü (%51) erkek 176'sı kadındır. Erkek hastaların 44'ünde (%12,25) Sars-Cov-2 pozitif bulundu, 139'unda (%38,7) test negatif olarak saptandı. Kadın hastaların 50'sinde (%13,92) Sars-Cov-2 pozitif olarak bulundu, 126'sında(%35,09) test negatif olarak saptandı (Şekil 8).



Şekil 8: Hastaların Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Hastaların yaş grupları açısından 30 yaş altı, 30-40 yaş arası, 40-50 yaş arası 50-60 yaş ve 60 yaş üstü beş guruna ayırdık. Çalışmamıza katılan hastalardan; birinci grupta 30 yaş altı 137(%38,2), ikinci grupta 30-40 yaş arası 97(%27), üçüncü grupta 40-50 yaş arası 65(%18,1), dördüncü grupta 50-60 yaş arası 45(%12,5) ve beşinci grupta 60 yaş üstü 15(%4,2) hasta bulunmaktaydı. Yaş gruplarına göre Sars-Cov-2 oranlarına baktığımız zaman; birinci gruptaki hastaların %24,5'i, ikinci gruptaki

hastaların %19,6'sı, üçüncü gruptaki hastaların %41,5'si, dördüncü gruptaki hastaların %40,0 'ı beşinci gruptaki hastaların %46,7'si pozitif gelmiştir (Şekil 9).



Şekil 9: Yaş gruplarının Sars-Cov-2 pozitiflik oranları (1:<30yaş, 2:30-40 yaş,3:40-50 yaş, 4:50-60 yaş 5:>60 yaş)

Hastaların yaş aralığı 17-70 arasında değişti ve yaş ortalaması 36,2 olarak bulundu. Sars-Cov-2 pozitif olan hastaların yaş ortalaması 41,6; negatif olan hastaların yaş ortalaması 34,4 olarak bulundu. Gruplar yaş ortalaması açısından karşılaştırıldığında pozitif olan grubun yaşlarının ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif olan grubun yaşları ortalamalarından daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların Yaş Ortalamalarına Göre PCR Sonuçları

Değişken	Negatif		Sars-Cov-2		total		Sig.(p)
Yaş	Ortalama	Ss	Ortalama	Ss	Ortalama	Ss	0.001
	34.4	11.9	41.6	13.1	36.2	12.6	

Çalışmamıza katılan hastaların 215'i aktif olarak çalışmaktaydı, 107'si çalışmıyor ve 17'si emekli olarak kaydedilmiştir, 158'i sigara kullanıyor 196'sı sigara kullanmıyordu. Çalışmamız sırasında hastaların takip edildiği yer olarak bakıldığında 357'si ayaktan takip edildi, 1 hasta servise yatırıldı ve 1 hastada yoğun bakımda takip edildikten sonra öldü. SARS-COV-2 pozitif ve negatif olan gruplar demografik özellikler, takiplerinin yapıldıkları yer ve meslek dağılımları açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında cinsiyet, takiplerinin yapıldıkları yer ve sigara içme durumları dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gruplar meslek dağılımları açısından karşılaştırıldığında pozitif olan gruptakilerde çalışmayanların oranı negatif olan gruptakilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır(p=0,007). (**Tablo 5**)

Tablo 5: Pozitif PCR Grubundakilerin ve Negatif PCR Grubundakilerin Demografik Özelliklerinin Dağılımlarının İncelenmesi

Değişkenler	Kategori	Negatif (n=265)		Sars-Cov-2 (n=94)		Toplam n	Sig. P
		N	%	N	%		
Takip	Ayaktan	265	100	92	97,9	357	0,06
	Servis	0	0	1	1,1	1	
	Yoğun Bakım	0	0	1	1,1	1	
Meslek	Çalışıyor	170	68,0	45	50,6	215	0,007
	Çalışmıyor	71	28,4	36	40,4	107	
	Emekli	9	3,6	8	9,0	17	
Sigara	Evet	126	47,7	32	35,2	158	0,09
	Hayır	138	52,3	59	64,8	196	

4.2. Çalışmaya Katılan Hastaların Hastalık Öyküleri

Çalışmaya katılanlardan 256 (%71,3) kişide hastalık öyküsü yoktu. Hastalık öyküsü olmayanların 56'sında (%15,6) Sars-Cov-2 pozitif tespit edildi. Bir hastalık öyküsü olan hastalar 60, iki hastalık öyküsü olan 20 üç hastalık öyküsü olan 10, dört

ve daha fazla hastalık öyküsü olan 13 kişi vardı. Hastalık öyküsü olanlardan 38 (%10,6) kişide Sars-Cov-2 pozitif tespit edildi (**Tablo 6**).

Tablo 6: Kronik Hastalık Öyküsü

			SONUÇ		Total
			NEGATİF	SARS-COV	
Kronik hastalık	Kronik Hastalık yok	Count	200	56	256
		% of Total	55,7%	15,6%	71,3%
	Kronik Hastalık var	Count	65	38	103
		% of Total	18,1%	10,6%	28,7%
Total		Count	265	94	359
		% of Total	73,8%	26,2%	100,0%

Tablo 7'de SARS-COV-2 pozitif ve negatif grubundakilerin kronik hastalık varlığı dağılımları karşılaştırılmıştır. Yapılan ki-kare analizi sonucunda pozitif olan gruptaki kişilerde kalp ve damar hastalığı, hipertansiyon ve diyabetes mellitus varlığının negatif gruptaki kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Diğer kronik hastalıklar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

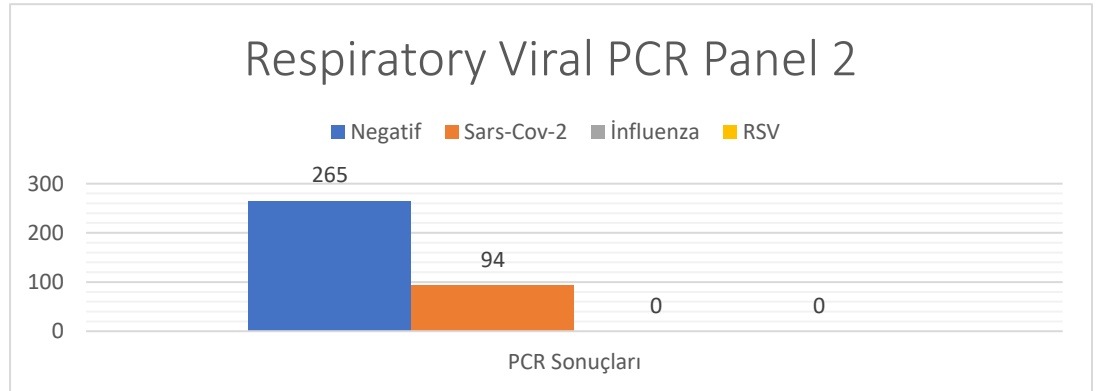
Tablo 7: PCR sonucuna göre pozitif ve negatif grubundakilerin kronik hastalık özelliklerinin dağılımlarının incelenmesi

Değişkenler	Kategori	Negatif (n=265)		Sars-Cov-2 (n=94)		Toplam N	Sig. p
		n	%	n	%		
Kalp ve Damar Hastalığı	Yok	256	96,6	84	89,4	340	0,007
	Var	9	3,4	10	10,6	19	
Hipertansiyon	Yok	243	91,7	79	84,0	322	0,04
	Var	22	8,3	15	16,0	37	
	Yok	253	95,5	81	86,2	334	0,002

Diyabetes Mellitus	Var	12	4,5	13	13,8	25	
KBY	Yok	262	99,2	94	100,0	356	0,39
	Var	2	0,8	0	0,0	2	
Malignite	Yok	260	98,5	93	98,9	353	0,75
	Var	4	1,5	1	1,1	5	
Kronik Akciğer Hastalığı	Yok	255	96,2	89	94,7	344	0,52
	Var	10	3,8	5	5,3	15	
Serebrovasküler Hastalık	Yok	264	99,6	94	100	358	0,55
	Var	1	0,4	0	0,0	1	
Diğer	Yok	227	85,7	67	71,3	294	0,002
	Var	38	14,3	27	28,7	65	

4.3. Çalışmaya katılan Hastaların PCR Test Sonuçları

Çalışmamıza katılan hastalardan alınan nazofaringeal sürüntü örneklerinin incelenmesinde; 265 numuneden herhangi bir virüs izole edilememiştir. 94 örnek Sars-Cov-2 pozitif olarak tespit edilmiştir. Numunelerin incelenmesinde RSV ve İnfluenza etkenleri izole edilememiştir (Şekil 10).



Şekil 10: Respiratory Viral PCR Panel Sonuçları

Çalışmamız sırasında her hastadan hastanemiz Covid-19 laboratuvarında ve çalışmamızda kullanılmak üzere iki adet nazofaringeal sürüntü örneği alınmıştır. Çalışmamıza katılan hastalardan hastanemizde rutininde alınan Covid-19 PCR test

sonuçları da eklenmiştir. Hastanemizde yapılan Covid-19 PCR sonucuna göre 88 (%24,5) hastada Sars-Cov-2 pozitif 271 hastada Sars-Cov-2 testi negatif olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 94 (%26,2) hastada Sars-Cov-2 testi pozitif 265 (%73,8) negatif test ile sonuçlanmıştır. 13 hasta Respiratuvar Viral PCR Panel 2 ile pozitif olarak saptanmasına karşın Covid-19 PCR sonucuna göre negatif olarak saptanmış olup tersi durumda 7 hasta Covid-19 PCR sonucuna göre pozitif olarak saptanmasına karşın Respiratuvar Viral PCR Panel 2 ile negatif olarak saptanmıştır (**Tablo 8**).

Hastanemizde yapılan Covid testi ile Respiratory Viral PCR Panel 2 testinin tutarlılığı Kappa analizi ile incelenmiştir. Yapılan istatistik sonucunda iki testin tutarlılığı mükemmel derecede olduğu saptanmıştır (Kappa değeri=0,86, p<0,001).

Tablo 8 : Respiratory Viral PCR Panel 2 ile hastanemizde yapılan Covid-19 PCR Sonuçlarının Karşılaştırılması

			Covid-19 PCR		Total
			NEGATİF	POZİTİF	
Respiratory Viral PCR Panel 2	NEGATİF	Count	258	7	265
		% of Total	71,9%	1,9%	73,8%
	SARS-COV	Count	13	81	94
		% of Total	3,6%	22,6%	26,2%
	Total	Count	271	88	359
		% of Total	75,5%	24,5%	100,0%

4.4. Çalışmaya Katılan hastaların Klinik Özellikleri

Tablo 9'da SARS-COV-2 pozitif ve negatif olan gruplar arasında bulguların dağılımları açısından karşılaştırılmıştır. Yapılan ki-kare analizi sonucunda SARS-COV-2 pozitif olan gruptaki kişilerde öksürük, nefes darlığı, hırıltı ve ateş/titreme negatif olan gruptaki kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek görüldüğü saptanmıştır. Negatif olan grupta ise pozitif olan gruptaki kişilere göre

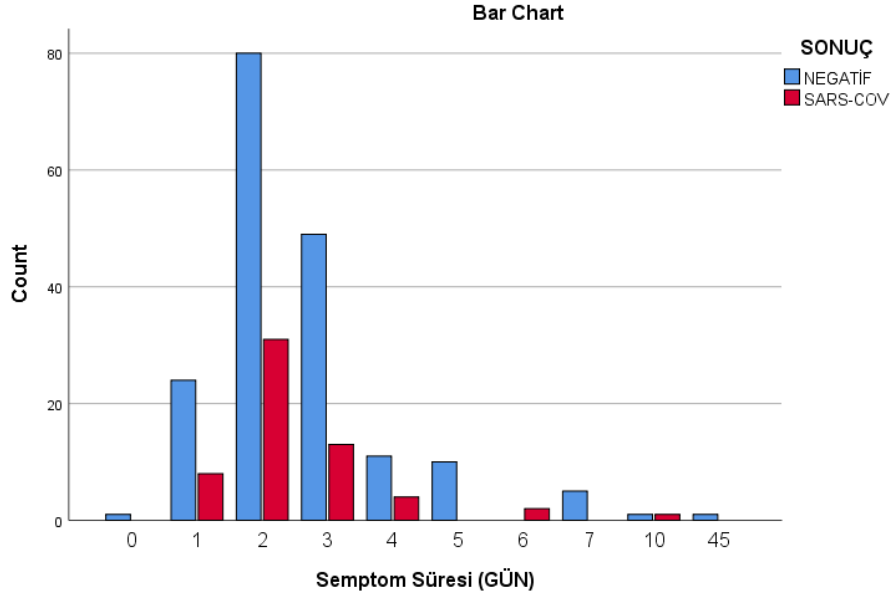
burun akıntısının istatistiksel olarak daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Diğer bulgular açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 9: Sars-Cov-2 pozitif ve negatif grubundakilerin klinik bulgu ve özelliklerinin dağılımlarının incelenmesi

Değişkenler	Kategori	Negatif (n=265)		Sars-Cov-2 (n=94)		Toplam n	Sig. p
		n	%	n	%		
Burun Akıntısı	Yok	333	50,24	44	78,7	207	0,001
	Var	132	49,8	20	21,3	152	
Öksürük	Yok	139	52,5	30	31,9	169	0,001
	Var	126	47,5	64	68,1	190	
Nefes Darlığı	Yok	240	90,6	77	81,9	317	0,03
	Var	25	9,4	17	18,1	42	
Boğaz Ağrısı	Yok	95	35,8	44	46,8	139	0,06
	Var	170	64,2	50	53,2	220	
Hırıltı	Yok	258	97,4	86	91,5	344	0,02
	Var	7	2,6	8	8,5	15	
Ateş/Titremlik	Yok	202	76,2	50	53,2	252	0,001
	Var	63	23,8	44	46,8	107	
İştahsızlık	Yok	249	94,0	88	93,6	337	0,91
	Var	16	6,0	6	6,4	22	
Yorgunluk	Yok	148	55,8	51	54,3	199	0,79
	Var	117	44,2	43	45,7	160	
Baş Ağrısı	Yok	189	71,3	62	66,0	251	0,33
	Var	76	28,7	32	34,0	108	
Kas ve Vücut Ağrısı	Yok	141	53,2	46	48,9	187	0,48
	Var	124	46,8	48	51,1	172	
Tat ve Koku Kaybı	Yok	250	94,3	83	88,3	333	0,05
	Var	15	5,7	11	11,7	26	
İshal	Yok	253	96,2	90	95,7	343	0,85
	Var	10	3,8	4	4,3	14	
Mide Bulantısı	Yok	247	93,6	88	93,6	335	0,99
	Var	17	6,4	6	6,4	23	
Hapşırma	Yok	224	84,8	83	89,2	307	0,29
	Var	40	15,2	10	10,8	50	

Çalışmamıza katılan hastaların semptom başlangıcından hastaneye başvuru zamanına kadar geçen süreye baktığımızda bir hasta dışında tümü ilk 10 gün içerisinde hastanemize başvurmuştur. Bu hastalar sırasıyla en çok 2. ve 3. günde hastanemize

başvurduğu görülmüştür. Sadece bir hasta semptom başlangıcından 45. gün sonra hastanemize başvurduğu görülmüştür (**Şekil 11**).



Şekil 11 : Semptom başlangıcından hastaneye başvuru anına kadar geçen süre

5. TARTIŞMA

Covid-19 pandemisi yüksek mortalite ve morbidite ile seyredip, dünya genelinde ciddi bir halk sağlığı sorununa yol açmıştır. Hastalığa karşı aşı kullanımı vaka sayılarını azaltsa da varyant virüslerin varlığı endişe vericidir.

Pandemi devam ederken aynı belirtilere yol açan ve dünya üzerinde mevsimsel epidemilere yol açan diğer solunum yolu virüsleri de hala dünya üzerinde sağlık kurumlarının yükünü arttırmaktadır. Özellikle RSV ve influenza gibi alt solunum yolunda kolonize olan önemli morbidite ve mortalite nedeni olan virüsler de insandan insana bulaşmaya devam etmektedir.

Şu an dünyada üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu belirtileriyle sağlık kurumlarına başvuran hastaların hepsine Covid-19 PCR testi yapılmaktadır. Ancak aynı belirtilerle acil servise başvuran hastaların diğer solunum yolu patojenlerine yönelik ek tetkik yapılmamaktadır. Bizim çalışmadaki amacımız bu belirtilerle başvuran hastalarda Sars-Cov-2 testi ile İnfluenza ve RSV etkenlerini de araştırmak ve oranlarını belirleyerek hastaların etkene yönelik tedavi almasını ve profilaktik ilaç kullanımını önlemektir.

5.1. Sars-Cov-2 Yaş ve Cinsiyet İlişkisi

Covid-19 salgını başladığından beri demografik özelliklerin hastalıkla ilişkisi üzerinde çok fazla araştırma yapılmıştır. DSÖ'nün toplanan vakalarda bildirilmesini istediği verilerde de demografik özelliklerin de olmasını istemektedir. Dünyada 28 Temmuz 2021 itibarıyla tüm dünyada 199 milyon vaka ve 4,24 milyon ölüm bildirilmiştir. Global Health 50/50, The African Population and Health Research Center ve International Center for Research on Women tarafından yürütülen dünyanın en büyük Covid-19 sağlık verilerinin birleştirildiği proje olan 'The Sex, Gender and COVID-19 Project' projesinde aynı tarihli verilere bakıldığı zaman dünya üzerinde onaylanmış 127 milyon Covid-19 vakasından erkek ve kadın cinsiyet oranı 1/1 'dir. Aynı tarihteki ölen hastaların erkek ve kadın cinsiyet oranlarına baktığımız zaman 13/10 olarak görülmüştür (155). Erkeklerde aynı bulaş sayısına rağmen daha fazla ölüm oranının görülmesini inceleyen çalışmalarda erkeklerin ölüm oranının yüksek

olmasının sebebini erkeklerin yaşam biçimi (sigara ve alkol kullanımı, sağlıklı olmayan beslenme), kronik hastalıklar ve genetik yatkınlıktan söz edilmiştir (156). Bizim verilerimizde tanı alan hastaların erkek ve kadın cinsiyet oranları birbirine yakın olduğu da görülmüştür. Bu çalışmalara ve bizim verilerimize bakıldığı zaman cinsiyet ile Covid-19 bulaş arasında bir ilişki olmadığını söyleyebiliriz.

Covid-19 hastalığında kötü prognostik faktörlerden birinin ileri yaş olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. CDC'nin 1 Mart 2020 ve 3 Temmuz 2021 arasında taradığı verilerle yaş gruplarını kıyaslamıştır. Buna göre 12-29 yaş grubundaki hastaların yaş ilerledikçe vaka sayısında değişim görülmemesine rağmen hasta yatış oranlarda her 10 yaş grubuna sırasıyla 2, 4, 6, 9, 15 kat artış görülmüştür. Her 10 yaş grubunda ölüm oranlarında 4, 10, 35, 95, 230 ve 600 kat artış görülmüştür (157). İngiltere'de hastanede yatan 20133 Covid-19 tanılı hastada yapılan bir çalışmada hastaların medyan yaşı 73 olarak belirlenmiştir (158). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması açısından bakıldığında Covid-19 tanısı alan hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yaş ilerledikçe semptomların daha belirgin hale geldiğini ve hastane başvurularını arttırdığı için Sars-Cov-2 pozitif olan hastaların negatiflere göre yaş ortalamasının daha yüksek olduğunu düşünüyoruz.

5.2. Sars-Cov-2 Kronik Hastalık İlişkisi

Covid-19 hastalığının kronik hastalığı olanlarda kötü prognoz açısından yüksek risk faktörü olduğu pandeminin başından beri biliniyordu. Bunun için birçok hipotez öne sürülse de nedeni hala bilinmemektedir. CDC tarafından kanser, kronik böbrek yetmezliği, kronik akciğer hastalığı (astım, KOAH, interstisyel Akciğer hastalığı, kistik fibrozis, pulmoner hipertansiyon), demans veya nörolojik durumlar, diyabet, down sendromu, kalp rahatsızlıkları (kalp krizi, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopatiler), hipertansiyon, HIV enfeksiyonu, immünsüpresif durumlar, karaciğer hastalıkları, obezite, hamilelik, orak hücreli anemi veya talasemi, sigara içiciliği eski veya yeni, solid organ veya kök hücre transplantasyonu, inme veya serebrovasküler hastalıklar, madde kullanım bozuklukları yüksek risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (159). Dünyada Sars-Cov-2'nin kronik hastalıklarla ilişkisini ölçen birçok çalışma vardır. İngiltere'de yatan hastalar üzerinden yapılan bir çalışmada en yaygın görülen komorbid hastalıklar; kronik kalp hastalığı (%31), diyabet (%21),

astımın dahil edilmediği kronik akciğer hastalığı (%18) ve kronik böbrek yetmezliği (%16) olarak tespit edilmiştir. %23 hastada herhangi bir majör kronik hastalık belirtilmemiştir (158). Yine 5416 kişi üzerinden yapılan bir çalışmada 3'ten fazla kronik rahatsızlığı olan hastalarda, obezitede, kronik böbrek hastalığında, diyabette hipertansiyonda ve astımda kötü prognoz bildirilmiştir (160). Bizim çalışmamız yeşil alanda ve ayaktan başvuran hastalar dahil edildiğinden başvuran hastaların kronik hastalığı olanların sayısı düşüktü (%28,7). Buna rağmen kalp damar hastalığı, hipertansiyon, diyabetes mellitus varlığının negatif olan gruptakilere göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kronik hastalığı olanların daha yüksek semptomlarının olduğu düşünülürse çalışmamızdaki pozitiflik oranının artışının anlamlı olduğu düşünülmektedir.

5.3 Sars-Cov-2 Semptom İlişkisi

Covid-19'un geniş bir semptom aralığı vardır. Birçok hastalığı takip edebilir. En sık görülen semptomlar öksürük, myalji ve baş ağrısıdır. İshal, boğaz ağrısı, tat ve koku anormallikleri ikinci sıklıkta görülür. Pnömoni, ateş, kuru öksürük pandeminin başlangıcından beri hastalığı tanımlayıcı semptomlar olup ciddi hastalık belirtileridir (57). 370.000'den fazla Covid-19 vakasının olduğu bir raporda %50 öksürük, %43 ateş, %36 myalji, %34 baş ağrısı, %29 dispne, %20 boğaz ağrısı, %19 ishal ve daha düşük oranlarda diğer semptomlar bildirilmiştir (58). Bizim çalışmamızda 359 hastadan hastaneye en sık başvuru sebebi 220 kişiyle boğaz ağrısı olmuştur. Sonrasında 190 kişi öksürük, 172 kişi kas ve vücut ağrısı, 160 kişi yorgunluk, 152 kişi burun akıntısı, 107 kişi ateş ve 42 kişi nefes darlığı ile hastanemize başvurmuştur. Bu semptomlara bakıldığında öksürük, hırıltılı solunum, nefes darlığı ve ateş/titreme şikâyeti olan hastalar olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. Negatif olan gruba bakıldığında ise burun akıntısı olan kişiler olmayanlara göre istatistiksel olarak yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmamızda İnfluenza ve RSV etkenleri tespit edilemediği için semptom ilişkisi diğer hastalıklara göre değerlendirilememiştir. Çalışmamız diğer yapılan çalışmalarla benzer özellik göstermiş olup burun akıntısı olan kişilerde negatif sonucun istatistiksel olarak anlamlı çıkması; bu semptomu gösteren kişilerin klinikte değerlendirilirken Covid-19 hastalığından uzaklaşabileceğini düşündürmektedir. Pandemi döneminde olduğumuz

için ve asemptomatik temaslılar dahil düşük olasılıklı semptomlara da test yaptığımız düşünülürse; bu hastalara da şu an için hala test yapmak gerekir. Ancak ilerleyen dönemde ve çalışmalarda semptom ve hastalık ilişkisi kuvvetlendiği takdirde, hastaların kliniğine göre gereksiz testlerin önüne geçilebilir.

Covid-19 hastalarında Çin’de yapılan 1099 kişinin katıldığı bir çalışmada kuluçka süresi 2 ila 7 gün ve medyan 4 gün olarak tespit edilmiştir (56). Virüs taşıma ile ilgili yapılan çalışmalarda 14 güne kadar bulaştırıcılık özelliği saptanmış olup izolasyon süreleri 14 gün olarak belirlenmiş ve çoğu vaka maruziyetten yaklaşık 4-5 gün sonra semptom göstermeye başlar (57). Bizim çalışmamıza katılan tüm hastaların hastaneye başvuru sürelerine baktığımız zaman %46 ikinci gün ve %25 üçüncü gün olarak başvurmuştur. Yine aynı sonuçlarda en fazla Sars-Cov-2 pozitifliği yine ikinci ve üçüncü gün tespit edilmiştir. Sars-Cov-2 pozitif kişilerin semptom süreleri ortalaması $2,8 \pm 3,1$ ortancası 2 olarak tespit edilmiştir. Negatif ve pozitif olan gruplar arasında semptom süreleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamız semptom süreleri açısından diğer çalışmalarla benzer özellik göstermektedir. Hastanemiz başvurularında ÜSYE semptomları olan hastalar benzer sürelerde başvurmuş olup diğer Viral enfeksiyonlarla Sars-Cov-2 arasında semptom süreleri açısından fark bulunamamıştır.

5.4. Sars-Cov-2, İnfluenza ve RSV Etkenlerinin Oranları

Üst solunum yolu enfeksiyonları 200’den fazla virüs ve alt türü ile ilişkilendirilmiştir. Koronavirüsler, influenza, parainfluenza, respiratuvar sinsityal virüs, rinovirüsler, metopnomovirüs, bocavirüs, adenovirüs gibi birçok etken üst solunum yolu enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Bunlardan çoğu burun akıntısı, boğaz ağrısı gibi hayatı tehdit etmeyecek belirtilere sebep olmakla beraber genellikle bir hafta içerisinde kendini sınırlayan enfeksiyonlardır. Alt solunum yolu enfeksiyonu yapan virüsler; morbidite ve mortaliteye sebep oldukları için teşhisi önemli, erken ve hızlı tedavi edilmesi gerekmektedir. Alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan virüsler genellikle influenza, RSV, insan metapnömovirüs ve parainfluenza virüsleridir. Diğer etkenlerde de akciğer tutulumu görülmekle beraber nadir olarak görülürler. RSV ve influenza mevsimsel epidemilere neden olduğu için her yıl özellikle kış aylarında ciddi hastane başvurularına aynı zamanda ciddi morbidite ve mortaliteye sebep

olmaktadırlar. 2015 yılında Ege Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada 2002-2014 yılları arasındaki solunum virüslerinin prevalansını ölçen bir çalışmada en sık görülen virüsler RSV ve İnfluenza olduğu gösterilmiştir (161).

Covid-19 pandemisi döneminde üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu belirtileri hastaneye başvuran hastalara tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de Covid-19 testi artık rutin olarak yapılmaktadır. Yapılan testler Covid-19'u kesin ekarte ettirmedikleri gibi belirgin akciğer tutulumu olan hastalara birkaç defa test uygulanmaktadır. İnfluenza ve RSV etkenlerinin de aynı semptomlara yol açtığını biliyoruz. Bu hastaların kaç co-enfeksiyon taşıyor ve kaçında RSV ve influenza etken olarak tespit ediliyor bilmiyoruz. Çoğu hastanede servis yatışı ve yoğun bakım ünitesine yatırılmadığı zaman etkene yönelik testler yapılmıyor.

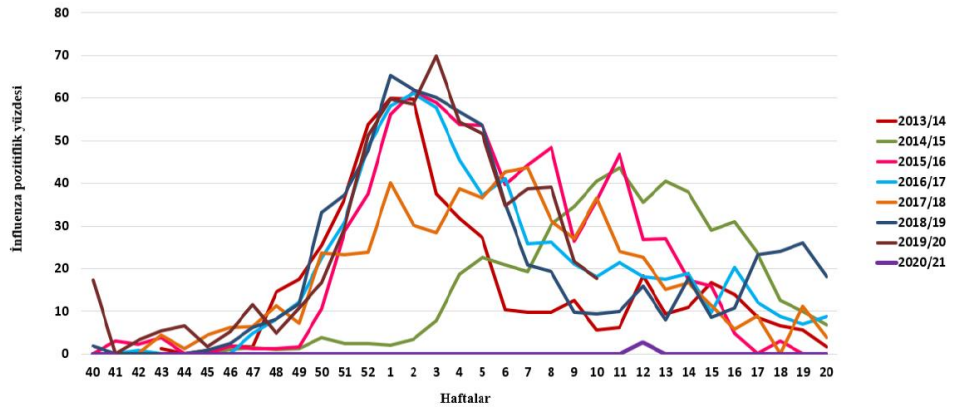
Covid-19 hastalarını tanımlamada PCR ve toraks BT bulguları pandeminin başından beri en tanımlayıcı iki yöntem olmuştur. Altmayer, S. ve arkadaşlarının yayınladığı bir meta-analiz çalışmasında Covid-19 ve diğer Viral etkenlerin BT bulguları karşılaştırılmıştır. 934 Covid-19 ve 977 Covid-19 dışı Viral enfeksiyon bulguları karşılaştırıldığında BT bulgularının birbirleriyle benzer olduğu her ikisinin de buzlu cam görüntüsü, konsolidasyon, bilateral tutulum özellikleri gösterebileceği tespit edilmiştir (162). Klinik özellikler ve BT bulguları birbirine çok benzeyen bu etkenlerin ayırımında özgüllüğü daha yüksek bir test olan PCR altın standart tanı yöntemidir. Ancak duyarlılığı o kadar yüksek değildir. Bu yüzden CDC tek negatifliğin hastalığı ekarte ettirmeyeceğini bildirmektedir (82). Klinik ve radyolojik görüntülerin tek başına tanıda yeterli olmadığı ve özgüllüğü yüksek bir testin duyarlılığının düşük olduğu bir altın standart yöntem kullanılıyorken diğer virüslerin de benzer mortalite sebebi olacağını düşünerek bir çalışma yapmak istedik.

Literatür taraması yaptığımızda pandemi döneminin başlarında 19 Ocak-26 Şubat 2020 tarihleri arasında, ko-enfekte hastaları saptamak için 250 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 250 hastadan 30 (%15,6)'u en az bir solunum yolu patojeninin pozitif çıktığını göstermektedir (163). Pandeminin ilerleyen zamanlarında 11-23 Mart 2020 tarihleri arasında Texas'ta yapılan bir çalışmada İnfluenza ve parainfluenza oranlarının anlamlı olarak düştüğü gösterilmiş ve 262 Sars-Cov-2 pozitif hastada koenfeksiyon saptanmamıştır (164). Daha sonra Mart-Eylül 2020 arasında

Avusturalya’da yapılan sürveyans çalışmalarında influenza ve RSV etkenlerinin geçen yıllara göre önemli ölçüde düşüş gösterdiğini bildirmektedir (165). Aynı dönem New York’da yapılan bir çalışmada 6079 Covid-19 nedeniyle başvuran hastaların 902’sine influenza testi yapılmış sadece 3 hastada co-enfeksiyon görülmüştür (166).

Ülkemizde 23 Mayıs tarihinde yayınlanan İnfuenza sürveyansı kapsamında aile hekimlerinden ( ekil 12), yatan hastalardan ve belirlenmiş hastanelerden alınan verilerde 2020/40. haftadan 2021/20. haftaya kadar çalışılan numunelerde sadece 1 adet influenza B saptanmıştır. 260 SARI nedeniyle yatan hastadan ise 3 adet RSV tespit edilmiştir (167).

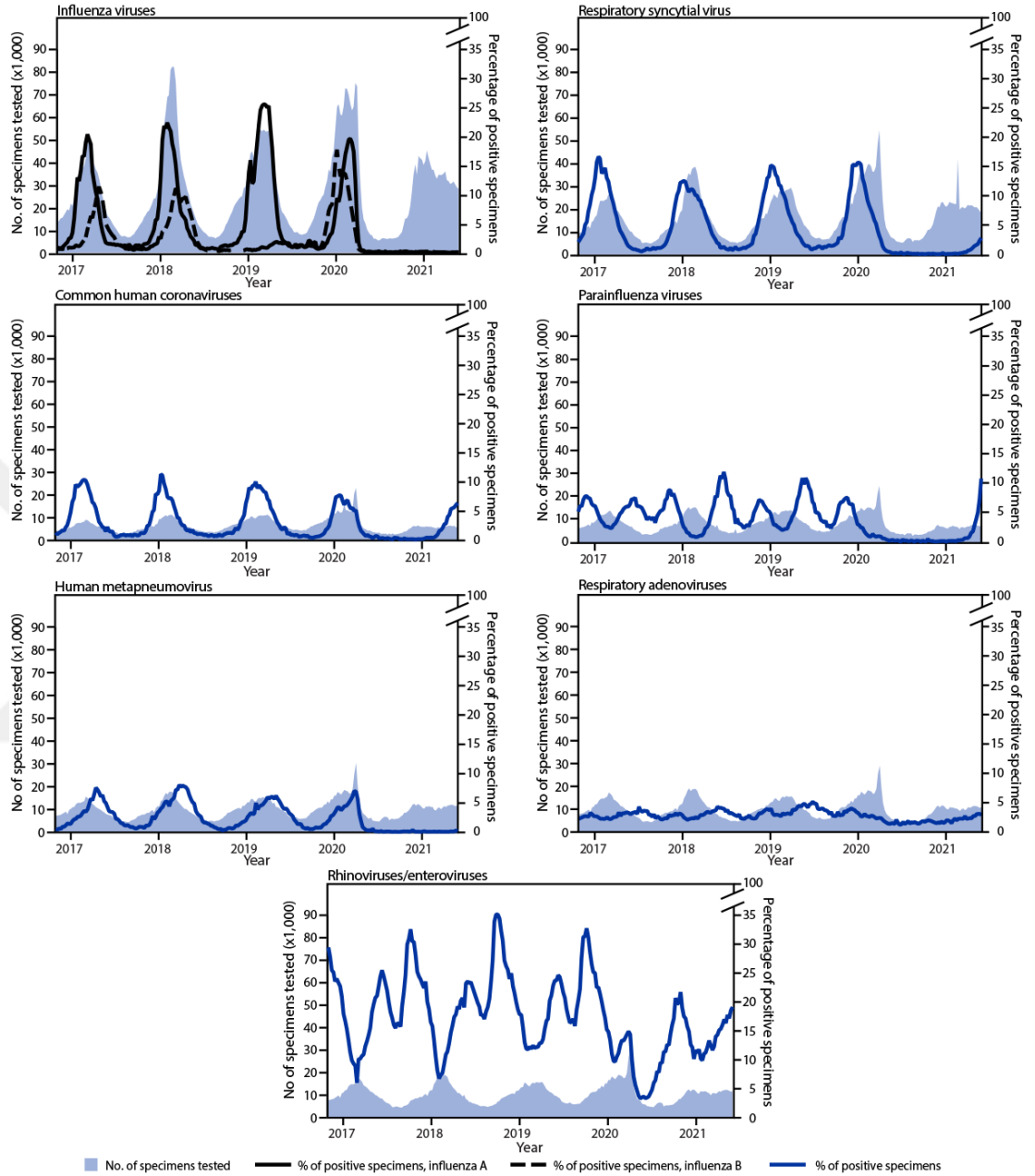
Son sekiz grip sezonu Sentinel ILI sürveyansı kapsamında(aile hekimlerine influenza benzeri hastalık semptomları ile başvuran) alınan numunelerdeki influenza pozitiflik yüzdesi, Türkiye verileri.



Şekil 12: Son 8 grip sezonundan alınan Sağlık Bakanlığı İnfuenza Verileri

10-23 Mayıs tarihleri arasında DSÖ’ ye bağlı 89 ülkeden GISRS (Global İnfuenza Surveillance and Response System) laboratuvarlarından bildirilen verilere göre 269303 numune test edilmiş olup 484 (%0.17)  rnekten İnfuenza tespit edilmiştir (168). Yıllara göre DSÖ verilerine baktığımızda ocak ayındaki vaka sayıları önceki yıllarda haftalık 60 000 sınırındayken 2021 sezonunda vaka sayısı 484 olarak tespit edilmiştir (169). 23 Temmuz 2021’de yayınlanan CDC Mortalite ve Morbidite Haftalık Raporu (MMWR)’de yayınlanan Covid-19 pandemisinde influenza ve diğer solunum yolu virüsü aktivitesindeki değişiklikler raporunda virüslerin yıllara göre etkisini inceleyen grafikler  ekil 13’de gösterilmiştir. Bu rapora göre pandemi

döneminde mevsimsel etkenlerin seyrinin pandemiyle beraber nasıl değiştiği gösterilmektedir (170).



Şekil 13: MMWR influenza ve diğer solunum yolu virüslerinin yıllara göre değişimi (CDC)

Bizim çalışmamızda da ülkedeki ve dünyadaki verilere benzer veriler elde edilmiştir. 11 Mart – 14 Mayıs 2021 tarihleri arasında 359 üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile başvuran hastadan alınan numunelerde 94 adet Sars-Cov-2 etkeninin saptanmasına rağmen İnfluenza ve RSV saptanmamıştır.

Bu durumun sebeplerini araştırdığımızda;

Covid-19 hafifletme önlemleri arasında

- Evden çalışma
- Kapalı ve açık toplantı türlerine sınırlamalar (yemekler, organize spor ve dini hizmetler gibi)
- Hastanelerde ve uzun süreli konutlarda ziyaretçi kısıtlamaları
- El dezenfektanlarının kullanımının artması ve diğerk hijyen önlemleri
- Fiziksel mesafe
- Yüz maskeleri
- Okulların uzun süre kapalı tutulması
- Ülkeler arası sınırların kapatılması
- Seyahat sonrası karantina süreleri olması,

Covid-19 bulaşıcılığı azaltmakla beraber aynı yolla bulaşan diğerk solunum yolu virüslerinin de bulaşmasını engellemektedir. Bazı çalışmalarda virüslerin aynı konakta farklı virüs replikasyonlarını engellediğı görüşü öne sürülmüş olmasına rağmen bu görüşü kanıtlamak için yeterli çalışmalar yapılmamıştır (171).

11 Mart 2020’de DSÖ tarafından Covid-19 pandemisi ilan edildiğinde Sars-Cov-2’nin diğerk mevsimsel solunum yolu enfeksiyonlarının birlikte dolaşımı bekleniyordu. Bununla beraber sağlık sistemlerini zorlayabileceğı ve muhtemelen bunalıcı olabileceğı endişesine yol açtı. Ülkemizde ve dünyada bu korkular gerçekleşmedi beklenenin aksine grip aktivitesi tüm zamanların en düşük seviyesindeydi. CDC’nin raporlarına baktığımızda hemen hemen tüm solunum yolu virüslerinde belirgin bir şekilde azalma olmuştur. İnfluenza, RSV, parainfluenza, HCoV, human metapneumovirus neredeyse sıfırlanan solunum yolu virüsleridir. Adenovirüs, Rinovirüs ve enterovirüsler ise hafif bir azalma olmasına karşın hemen hemen mevsimsel seviyelere yakın bir seyir göstermiştir (170).

Her ülke ve kıta virüsle farklı zamanlarda karşılaşmıştır. İlk olarak İran ve İtalya, sonrasında diğerk Avrupa ülkeleri ve Amerika kıtasına yayılmaya başlayan virüs ülkeler arasında farklı zamanlarda kısıtlama tedbirlerinin alınmasına yol açmıştır. Ama

genel olarak baktığımızda 2020'nin sonlarında ve 2021'in başları Dünya genelinde en çok kısıtlama yapılan tarihler olarak görülmüştür. Aşıların dünya genelinde kullanılmasıyla, Mart 2021'den sonra ülkelerdeki kısıtlamalar yavaş yavaş kalkmaktaydı. Bu dönemlerde yine olağandışı RSV, parainfluenza ve HCoV'lerde artış görülmeye başlanmıştır (170). Yine ülkemizde sahadan edinilen bilgilerde Rinovirüs ve HCoV-OC43 virüslerinin olağandışı artışı görülmektedir. Bu durum da bize solunum yolu virüslerinin de farklı özellik sergilediğini göstermektedir.

Solunum yolu virüslerinin bu farklı özellikleri dikkate alındığında akıllara birkaç soru gelmektedir. Birincisi; rinovirüs/enterovirüs ve adenovirüs sayısında tüm koruyucu önlemlere rağmen neden düşüş yaşanmadı? CDC'nin raporunda bu virüslerin dolaşımında düşüş yaşanmamasının sebebi olarak; bu virüslerin zarfsız olması ve hijyenik önlemlerden kaçınabilmesi ve uzun süre enfektivitelerini kaybetmemeleri olarak gösterilmiştir (170). Ancak yeterli çalışma bulunmamaktadır. İkinci soru ise; koruyucu önlemler kalktığında RSV, parainfluenza ve HCoV sayısı artmaya başlarken İnfluenza ve Human Metapneumovirüs sayısı neden artma eğilimine geçemedi? Bu soruların cevaplarını açıklayacak herhangi bir araştırma bulunmamaktadır.

İnfluenza'nın tarihsel dolaşımına baktığımızda genellikle hayvanlarda meydana gelen bir mutasyon sonrası karakter değiştiren virüs insana bulaşmakta ilk planda sadece hayvandan bulaşan kişilerde hastalık yaptığı görülmüştür. Sonrasında ikinci bir mutasyon geçiren virüs insandan insana bulaşma özelliği kazandıktan sonra epidemilere ve pandemilere yol açtığı görülmüştür. Pandemi dönemdeki sosyal kısıtlamalar bu virüslerin de epidemilerini engellemiş olup dolaşımdaki seviyelerini düşürmüştür. Bu, virüslerin diğer solunum yolu virüslerine göre düşük seviyede kalması ve artış eğilimi göstermemesi bu duruma etki eden ek faktörler olduğunu göstermektedir.

Sars-Cov-2'nin kanıtlanmış bir tedavisinin olmaması ve influenza birlikteliği ile koenfeksiyon riski oluşturması nedeniyle ülkemizde ve bütün dünyada grip aşısına yoğun bir ilgi yaşandı ve aşılanan insanların sayısı arttı. Yine koenfeksiyon riski nedeniyle Covid-19 pozitif kişiler, influenza enfeksiyonu kanıtı olmamasına rağmen influenza tedavisi almaya başladılar. Bazı influenza ilaçlarının Sars-Cov-2 'ye etki ettiği düşünülerek ülkemizde (örn: favipiravir) ve tüm dünyada Covid-19 tedavisinde

kullanılmaya başlanmıştır. Hatta Sars-Cov-2 tanısı almasa bile semptomatik olan hastalara bu ilaçlar verilmeye başlanmıştır. RSV'nin belirli bir aşısı ve etkili bir antiviral aşısının olmaması İnfluenza'dan erken pik yapmasının sebebi olabilir. Bunun gibi farklılıklar influenzanın diğer solunum yolu virüslerinden farklı bir yol çizmesinin sebebi olabilir. Bu solunum yolu virüslerinin farklı davranış modellerini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



6.SONUÇ

Pandemi döneminde Sars-Cov-2'nin bulaşını engelleyici kısıtlamalar diğer solunum yolu enfeksiyonlarının dolaşımını da engellemiştir. Çalışmamızda üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu belirtilerine yol açan ve sık görülen virüsler olan İnfluenza ve RSV'nin teşhisi ve Sars-Cov-2'ye oranları incelenmiştir. Hastalardan alınan numunelerden Sars-Cov-2 %20 oranında pozitif olarak görülürken İnfluenza ve RSV saptanmamıştır. Bu durumun sebepleri arasında Covid-19'a karşı alınan kısıtlayıcı önlemler olduğu tahmin edilmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar incelendiğinde diğer solunum yolu enfeksiyonları da benzer özellik gösterdiği ancak İnfluenza ve RSV de salgın döneminde birbirinden farklı özellik gösterdiği başka bir çalışmada tespit edilmiştir. Bu durumun sebebi olarak da İnfluenza'ya karşı antiviraller ve aşılar kullanılırken RSV'ye karşı etkili aşı ve antiviral tedavi olmadığı düşünülmektedir.

Salgın döneminde alınan önlemler azalmaya başladıkça ülkemizde ve dünyada epidemilerin ve pandemilerin tekrar görülebileceği akılda tutulmalıdır. Bu virüslerin dolaşımdaki oranları ve alt tiplerinin sürekli olarak yakından izlenmesi gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. (WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020, tarih yok). [Çevrimiçi] 05 05 2021. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
2. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., ... & Tan, W. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*.
3. International Committee on Taxonomy of Viruses. *International Committee on Taxonomy of Viruses*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 05 05 2021.] https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=201901868.
4. Chan-Yeung, M., & Xu, R. H. (2003). SARS: epidemiology. *Respirology*, 8, S9-S14.
5. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. who. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 11 05 2021.] https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_1.
6. novel coronavirus. who. [Çevrimiçi] <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>.
7. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
8. sağlık bakanlığı covid-19 bilgilendirme platformu. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 12 05 2021.] <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>.
9. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. who. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 12 05 2021.] <https://covid19.who.int/>.
10. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. who. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 14 05 2021.] <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
11. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):313-319. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31304-0. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32534626; PMCID: PMC7289564. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, De Ridder D, Petrovic D, Schrempft S, Marcus K, Yerly S, Arm Vernez I, Keiser O, Hurst S, Posfay-Barbe KM, Trono D, Pittet D, Gétaz L, Chappuis F, Eckerle I, Vuilleumier N, Meyer B, Flaha.
12. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2021 Jan;174(1):69-79. doi: 10.7326/M20-5008. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32941052; PMCID: PMC7505025.
13. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul;26(7):1628-1631. doi: 10.3201/eid2607.200764. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32240078; PMCID: PMC7323555. Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, Zhou D, Yu C, Xu B, Yang Z.
14. Investigating SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the COVID-19 pandemic in London. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 8:ciaa905. doi: 10.1093/cid/ciaa905. Epub ahead of print. Zhou J, Otter JA, Price JR, Cimpeanu C, Garcia DM, Kinross J, Boshier PR, Mason S, Bolt F, Holmes AH, Barclay WS. basım yeri bilinmiyor : PMID: 32634826; PMCID: PMC7454437.

15. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1843-1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786. PMID: 32159775; PMCID: PMC7066521.
16. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. *uptodate*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 03 08 2021.] https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?search=undefined&topicRef=128323&source=see_link.
17. Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH. basım yeri bilinmiyor : *JAMA Intern Med*. 2020 Sep 1;180(9):1156-1163. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2020. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2020 Sep 1;180(9):1264. PMID: 32356867; PMCID: PMC7195694.
18. Sayampanathan, A. A., Heng, C. S., Pin, P. H., Pang, J., Leong, T. Y., & Lee, V. J. (2021). Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *The Lancet*, 397(10269), 93-94.
19. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020 Mar;104(3):246-251. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022. Epub 2020 Feb 6. Erratum in: *J Hosp Infect*. 2020 Jun 17. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. basım yeri bilinmiyor : PMID: 32035997; PMCID: PMC7132493.
20. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk EJM, Simmons R, Wellington E, Cole MJ, Saei A, Oguti B, Munro K, Wallace S, Kirwan PD, Shrotri M, Vusirikala A, Rokadiya S, Kall M, Zambon M, Ramsay M, Brooks T, Brown CS, Chand MA, Hopkins S ve Group, SIREN Study. basım yeri bilinmiyor : *Lancet*. 2021 Apr 17;397(10283):1459-1469. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00675-9. Epub 2021 Apr 9. Erratum in: *Lancet*. 2021 May 8;397(10286):1710. PMID: 33844963; PMCID: PMC8040523.
21. Summary of Guidance for Public Health Strategies to Address High Levels of Community Transmission of SARS-CoV-2 and Related Deaths, December 2020. Honein MA, Christie A, Rose DA, Brooks JT, Meaney-Delman D, Cohn A, Sauber-Schatz EK, Walker A, McDonald LC, Liburd LC, Hall JE, Fry AM, Hall AJ, Gupta N, Kuhnert WL, Yoon PW, Gundlapalli AV, Beach MJ, Walke HT ve Team., CDC COVID-19 Response. basım yeri bilinmiyor : *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Dec 11;69(49):1860-1867. doi: 10.15585/mmwr.mm6949e2. PMID: 33301434; PMCID: PMC7737690.
22. Impact of climate and public health interventions on the COVID-19 pandemic: a prospective cohort study. *CMAJ*. 2020 May 25;192(21):E566-E573. doi: 10.1503/cmaj.200920. Epub 2020 May 8. PMID: 32385067; PMCID: PMC7259972. Jüni P, Rothenbühler M, Bobos P, Thorpe KE, da Costa BR, Fisman DN, Slutsky AS, Gesink D.
23. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*. 2020 Aug;584(7820):257-261. doi: 10.1038/s41586-020-2405-7. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32512579. Flaxman S, Mishra S, Gandy A, Unwin HJT, Mellan TA, Coupland H, Whittaker C, Zhu H, Berah T, Eaton JW, Monod M ve Imperial College COVID-19 Response Team, Ghani AC, Donnelly CA, Riley S, Vollmer MAC, Ferguson NM, Okell LC, Bhatt S.
24. Considerations for implementing and adjusting public health and social measures in the context of COVID-19. *who*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 16 05 2021.] <https://www.who.int/publications/i/item/considerations-in-adjusting-public-health-and-social-measures-in-the-context-of-covid-19-interim-guidance>.
25. An international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19. *who*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 16 05 2021.] <https://www.who.int/publications/i/item/an-international-randomised-trial-of-candidate-vaccines-against-covid-19>.

26. Yeh, E. A., Collins, A., Cohen, M. E., Duffner, P. K., & Faden, H. (2004). Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics*, 113(1), e73-e76.
27. Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. Clinical Virology, 4th ed. Washington: ASM Press; 2016. 2016.
28. Vennema, H., Godeke, G. J., Rossen, J. W., Voorhout, W. F., Horzinek, M. C., Opstelten, D. J., & Rottier, P. J. (1996). Nucleocapsid-independent assembly of coronavirus-like particles by co-expression of viral envelope protein genes. *The EMBO journal*, 15(.
29. Yu CJ, Wang ZX, Xu Y, Hu MX, Chen K, Qin G. Assessment of basic reproductive number for COVID-19 at global level: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May 7;100(18):e25837. doi: 10.1097/MD.00000000000025837. PMID: 33950996; PMCID: PMC8104145. [Çevrimiçi]
30. *The 2019–2020 novel coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) pandemic: A joint american college of academic international medicine-world academic council of emergency medicine multidisciplinary COVID-19 working group consensus paper*. Stawicki, S. P., Jeanmonod, R., Miller, A. C., Paladino, L., Gaieski, D. F., Yaffee, A. Q., ... & Garg, M. (2020). basım yeri bilinmiyor : *Journal of global infectious diseases*, 12(2), 47.
31. Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*, 324(8), 782-793.
32. Harmer, D., Gilbert, M., Borman, R., & Clark, K. L. (2002). Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS letters*, 532(1-2), 107-110.
33. Wu, C., Zheng, S., Chen, Y., & Zheng, M. (2020). Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV, in the nasal tissue. *MedRxiv*.
34. Millet, J. K., & Whittaker, G. R. (2018). Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. *Virology*, 517, 3-8.
35. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*, 181(2), 271-280.
36. Snijder, E. J., Decroly, E., & Ziebuhr, J. (2016). The nonstructural proteins directing coronavirus RNA synthesis and processing. *Advances in virus research*, 96, 59-126.
37. CARSANA, Luca, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *The Lancet infectious diseases*, 2020, 20.10: 1135-1140.
38. CHANNAPPANAVAR, Rudragouda; PERLMAN, Stanley. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. In: *Seminars in immunopathology*. Springer Berlin Heidelberg, 2017. p. 529-539.
39. Batah, S. S., & Fabro, A. T. (2020). Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respiratory medicine*, 106239.
40. Wilson, M. S., & Wynn, T. A. (2009). Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation. *Mucosal immunology*, 2(2), 103-121.
41. Caramaschi, S., Kapp, M.E., Miller, S.E. et al. Histopathological findings and clinicopathologic correlation in COVID-19: a systematic review. *Mod Pathol* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00814-w>.
42. GIAMARELLOS-BOURBOULIS, Evangelos J., et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell host & microbe*, 2020, 27.6: 992-1000. e3.

43. ELLINGHAUS, D., et al. June 2020. Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure. *N Engl J Med* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>, 17.
44. SHAATH, Hibah, et al. Single-Cell Transcriptome Analysis Highlights a Role for Neutrophils and Inflammatory Macrophages in the Pathogenesis of Severe COVID-19. *Cells*, 2020, 9.11: 2374.
45. ZHANG, Qian, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, 2020, 370.6515.
46. CARSANA, Luca, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *The Lancet infectious diseases*, 2020, 20.10: 1135-1140.
47. CONTI, P., et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34.2: 1.
48. PFORTMUELLER, Carmen A., et al. COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): current knowledge on pathophysiology and ICU treatment-a narrative review. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 2020.
49. MA, Aijia, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. *Critical Care*, 2020, 24.1: 1-4.
50. ACKERMANN, Maximilian, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 2020, 383.2: 120-128.
51. GRZEGOROWSKA, Oliwia; LORKOWSKI, Jacek. Possible Correlations between Atherosclerosis, Acute Coronary Syndromes and COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9.11: 3746.
52. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2021 May;174(5):655-662. doi: 10.7326/M20-6976. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33481642; PMCID: PMC7839426.
53. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *The New England journal of medicine*, 383(9), 885–886. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013020>. Sakurai, A., Sasaki, T., Kato, S., Hayashi, M., Tsuzuki, S. I., Ishihara, T., Iwata, M., Morise, Z., & Doi, Y. (2020).
54. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). basım yeri bilinmiyor : *JAMA*, 323(13), 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
55. COVID-19: Clinical features. *uptodate*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 28 05 2021.] https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=undefined&topicRef=129312&source=see_link#H937482062.
56. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316.
57. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
58. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24):759-765. Published 2020 Jun 19. doi:10.15585/mmwr.mm6924e2.
59. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. basım yeri bilinmiyor : *JAMA*. 2020 Mar

17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: JAMA. 2021 Mar 16;325(11):1113. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.

60. *Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area.* Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cookingham, J., Coppa ...,K., Diefenbach, (2020). basım yeri bilinmiyor : JAMA, 323(20), 2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.

61. *The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19.* Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, Rabbani L, Brodie D, Jain SS, Kirtane AJ, Masoumi A, Takeda K, Kumaraiah D, Burkhoff D, Leon M, Schwartz A, Uriel N, Sayer G. basım yeri bilinmiyor : Circulation. 2020 Jun 9;141(23):1930-1936. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32243205; PMCID: PMC7314498.

62. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. *High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study.* Intensive Care Med. 2020;46(6):1089-1098. doi:10.1007/s00134-020-06062-x.

63. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. *Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young.* N Engl J Med. 2020;382(20):e60. doi:10.1056/NEJMc2009787.

64. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. *Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19.* N Engl J Med. 2020;382(17):e38. doi:10.1056/NEJMc2007575.

65. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. *Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients.* Ann Clin Transl Neurol. 2020;7(11):2221-2230. doi:10.1002/acn3.51210.

66. *Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes.* Leisman, D. E., Ronner, L., Pinotti, R., Taylor, M. D., Sinha, P., Calfee, C. S., Hirayama, A. V., Mastroiani, F., Turtle, C. J., Harhay, M. O., Legrand, M., & Deutschman, C. S. (2020). basım yeri bilinmiyor : The Lancet. Respiratory medicine, 8(12), 1233–1244. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30404-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30404-5).

67. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. *Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2.* N Engl J Med. 2020;382(26):2574-2576. doi:10.1056/NEJMc2009191.

68. *Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020.* Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. basım yeri bilinmiyor : MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(40):1450-1456. Published 2020 Oct 9. doi:10.15585/mmwr.mm6940e1.

69. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. *Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing.* Clin Infect Dis. 2020;71(9):2459-2468. doi:10.1093/cid/ciaa530.

70. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. *Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study [published online ahead of print, 2020 Jul 28].* Clin Infect Dis. 2020;ciaa1065. doi:10.1093/cid/ciaa1065.

71. van den Borst B, Peters JB, Brink M, et al. *Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Nov 21].* Clin Infect Dis. 2020;ciaa1750. doi:10.1093/cid/ciaa1750.

72. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. *Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City.* N Engl J Med. 2020;382(24):2372-2374. doi:10.1056/NEJMc2010419.

73. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1738-1742. doi:10.1111/jth.14850.
74. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology.* 2020;296(2):E72-E78. doi:10.1148/radiol.2020201160.
75. Radiological society of north America expert consensus document on reporting chest CT findings related to COVID-19: endorsed by the society of thoracic Radiology, the American college of Radiology, and RSNA. *Radiology: Cardiothoracic Imaging,* 2(2),e200152. Simpson, S., Kay, F. U., Abbara, S., Bhalla, S., Chung, J. H., Chung, M., ... & Litt, H. (2020).
76. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol.* 2020 Jun;17(6):701-709. doi: 10.1016/j.jacr.2020.03.006. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32283052; PMCID: PMC7151282.
77. Altmayer S, Zanon M, Pacini GS, et al. Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2020;30(12):6485-6496. doi:10.1007/s00330-020-07018-x.
78. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020;296(2):E32-E40. doi:10.1148/radiol.2020200642.
79. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology.* 2020;296(2):E41-E45. doi:10.1148/radiol.2020200343.
80. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology.* 2020;295(3):200463. doi:10.1148/radiol.2020200463.
81. Islam N, Salameh JP, Leeftang MM, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11:CD013639. Published 2020 Nov 26. doi:10.1002/14651858.CD013639.pub3.
82. CHENG, Matthew P., et al. Diagnostic testing for severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2: a narrative review. *Annals of internal medicine,* 2020, 172.11: 726-734.
83. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. WHO. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 06 06 2021.] <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331501>.
84. Rapid, sensitive and specific SARS coronavirus-2 detection: a multi-center comparison between standard qRT-PCR and CRISPR based DETECTR. Brandsma E, Verhagen HJMP, van de Laar TJW, Claas ECJ, Cornelissen M, van den Akker E. basım yeri bilinmiyor : *J Infect Dis.* 2020 Oct 10;jiaa641. doi: 10.1093/infdis/jiaa641. Epub ahead of print. PMID: 33038252; PMCID: PMC7665660.
85. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. who. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 06 06 2021.] <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>.
86. Cheng MP, Yansouni CP, Basta NE, et al. Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 : A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020;173(6):450-460. doi:10.7326/M20-2854.
87. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6(6):CD013652. Published 2020 Jun 25. doi:10.1002/14651858.CD013652.

88. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol.* 2020;5(52):eabe0367. doi:10.1126/sciimmunol.abe0367.
89. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, et al. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1724-1734. doi:10.1056/NEJMoa2026116.
90. Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020;26(8):1200-1204. doi:10.1038/s41591-020-0965-6.
91. Heustess AM, Allard MA, Thompson DK, Fasinu PS. Clinical Management of COVID-19: A Review of Pharmacological Treatment Options. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 May 28;14(6):520. doi: 10.3390/ph14060520. PMID: 34071185.
92. Cheng, Y., Wong, R., Soo, Y. O. Y., Wong, W. S., Lee, C. K., Ng, M. H. L., ... & Cheng, G. (2005). Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 24(1), 44-46.
93. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio.* 2018;9(2):e00221-18. Published 2018 Mar 6. doi:10.1128/mBio.00221-18.
94. Baum, A., Ajithdoss, D., Copin, R., Zhou, A., Lanza, K., Negron, N., ... & Kyratsous, C. A. (2020). REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science*, 370(6520), 1110-1115.
95. Chu, C. M., Cheng, V. C. C., Hung, I. F. N., Wong, M. M. L., Chan, K. H., Chan, K. S., ... & Yuen, K. Y. (2004). Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*, 59(3), 252-256.
96. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Laverigne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Gallagher J, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *IDSA*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 08 06 2021.] <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#Table3>.
97. Boriskina, Y. S., Leneva, I. A., Pecheur, E. I., & Polyak, S. J. (2008). Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion. *Current medicinal chemistry*, 15(10), 997-1005.
98. Cai, Q., Yang, M., Liu, D., Chen, J., Shu, D., Xia, J., ... & Liu, L. (2020). Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering*, 6(10), 1192-1198.
99. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ. T.C. Sağlık Bakanlığı Covid-19 Bilgilendirme Platformu. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 08 06 2021.] <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivedavipdf.pdf>.
100. Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., ... & Wang, M. (2020). Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell discovery*, 6(1), 1-4.
101. GAUTRET, Philippe, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*, 2020, 56.1: 105949.
102. Memorandum Explaining Basis for Revocation of Emergency Use Authorization for Emergency Use of Chloroquine Phosphate and Hydroxychloroquine Sulfate. U.S: Food and Drug Administration. [Çevrimiçi] <https://www.fda.gov/media/138945/download>.
103. Bozzi, Giorgio, et al. "Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort study." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 147.2 (2021): 561-566.

104. So, C., Ro, S., Murakami, M., Imai, R., & Jinta, T. (2020). High-dose, short-term corticosteroids for ARDS caused by COVID-19: a case series. *Respirology case reports*, 8(6), e00596.
105. Cano, E. J., Fuentes, X. F., Campioli, C. C., O'Horo, J. C., Saleh, O. A., Odeyemi, Y., ... & Temesgen, Z. (2020). Impact of corticosteroids in COVID-19 outcomes: systematic review and meta-analysis. *Chest*.
106. Luo, P., Liu, Y., Qiu, L., Liu, X., Liu, D., & Li, J. (2020). Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *Journal of medical virology*, 92(7), 814-818.
107. Zhou, Q., Chen, V., Shannon, C. P., Wei, X. S., Xiang, X., Wang, X., ... & Fish, E. N. (2020). Interferon- α 2b Treatment for COVID-19. *Frontiers in immunology*, 11, 1061.
108. Barrett, Christopher D., et al. "Rescue therapy for severe COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) with tissue plasminogen activator (tPA): a case series." *The journal of trauma and acute care surgery* 89.3 (2020): 453.
109. Jang, S., & Rhee, J. Y. (2020). Three cases of treatment with nafamostat in elderly patients with COVID-19 pneumonia who need oxygen therapy. *International Journal of Infectious Diseases*, 96, 500-502.
110. New York clinical trial quietly tests heartburn remedy against coronavirus. *ScienceMag.org*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 10 06 2021.] <https://www.sciencemag.org/news/2020/04/new-york-clinical-trial-quietly-tests-heartburn-remedy-against-coronavirus>.
111. Mulligan, M. J., Lyke, K. E., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., ... & Jansen, K. U. (2020). Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*, 586(7830), 589-593. [Çevrimiçi]
112. ICTV Taxonomy history: Influenza A virus. *International Committee on Taxonomy of Viruses*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 13 06 2021.] https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=202003956.
113. Hause, B. M., Collin, E. A., Liu, R., Huang, B., Sheng, Z., Lu, W., ... & Li, F. (2014). Characterization of a novel influenza virus in cattle and swine: proposal for a new genus in the Orthomyxoviridae family. *MBio*, 5(2), e00031-14.
114. Treanor, J. J. (2009). Influenza viruses, including avian influenza and swine influenza. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.
115. Us Dürdal, A. (2010). Pandemik influenza infeksiyonunda etyopatogenez ve laboratuvar tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 41, 13-27.
116. Ducatez, M. F., Pelletier, C., & Meyer, G. (2015). Influenza D virus in cattle, France, 2011–2014. *Emerging infectious diseases*, 21(2), 368.
117. Memorandum, W. (1980). A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO memorandum. *Bull World Health Organ*, 58(4), 585-91.
118. Influenza (Seasonal). *World Health Organization*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 20 06 2021.] [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
119. Sensitive diagnostics confirm that influenza C is an uncommon cause of medically attended respiratory illness in adults. *Clinical Infectious Diseases*, 65(6), 1037-1039. Nesmith, N., Williams, J. V., Johnson, M., Zhu, Y., Griffin, M., & Talbot, H. K. (2017).
120. Nicholson, K. G., Wood, J. M., & Zambon, M. (2003). Influenza. *Lancet (London, England)*, 362(9397), 1733–1745. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14854-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14854-4).
121. Influenza: Epidemiology, pathogenesis, and outcomes. *Uptodate*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 20 06 2021.] https://www.uptodate.com/contents/influenza-epidemiology-pathogenesis-and-outcomes?search=influenza&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5#H2380499479.

122. Johnson, N. P., & Mueller, J. (2002). Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bulletin of the History of Medicine*, 105-115.
123. Honigsbaum M. (2020). Revisiting the 1957 and 1968 influenza pandemics. *Lancet (London, England)*, 395(10240), 1824–1826. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31201-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31201-0).
124. Update: Increase in Human Infections with Novel Asian Lineage Avian Influenza A(H7N9) Viruses During the Fifth Epidemic - China. Kile, J. C., Ren, R., Liu, L., Greene, C. M., Roguski, K., Iuliano, A. D., Jang, Y., Jones, J., Thor, S., Song, Y., Zhou, S., Trock, S. C., Dugan, V., Wentworth, D. E., Levine, M. Z., Uyeki, T. M., Katz, J. M., Jernigan, D. B., ... (2017). basım yeri bilinmiyor : October 1, 2016-August 7, 2017. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 66(35), 928–932. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6635a2>.
125. Bresee, J., & Hayden, F. G. (2013). Epidemic influenza--responding to the expected but unpredictable. *The New England journal of medicine*, 368(7), 589–592. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1300375>.
126. Low seroprotection against preseasonal influenza local strains in children might predict the upcoming epidemic influenza strains. Su, W. J., Shao, P. L., Liu, M. T., Liu, D. P., Huang, K. C., Chang, L. Y., Lu, C. Y., Wang, J. R., Shih, S. R., Huang, D. T., Chi, H., & Huang, L. M. (2010). basım yeri bilinmiyor : Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 51(2), 171–176. <https://doi.org/10.1086/653532>.
127. Seasonality, timing, and climate drivers of influenza activity worldwide. *The Journal of infectious diseases*, 206(6), 838–846. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis467>. Azziz Baumgartner, E., Dao, C. N., Nasreen, S., Bhuiyan, M. U., Mah-E-Muneer, S., Al Mamun, A., Sharker, M. A., Zaman, R. U., Cheng, P. Y., Klimov, A. I., Widdowson, M. A., Uyeki, T. M., Luby, S. P., Mounts, A., & Bresee, J. (2012).
128. La Gruta, N. L., Kedzierska, K., Stambas, J., & Doherty, P. C. (2007). A question of self-preservation: immunopathology in influenza virus infection. *Immunology and cell biology*, 85(2), 85-92.
129. Seasonal influenza in adults: Transmission, clinical manifestations, and complications. *Uptodate*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 23 06 2021.] https://www.uptodate.com/contents/seasonal-influenza-in-adults-transmission-clinical-manifestations-and-complications?search=influenza&topicRef=7006&source=see_link#H1.
130. Wolter N, Tempia S, Cohen C, et al. High nasopharyngeal pneumococcal density, increased by viral coinfection, is associated with invasive pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis*. 2014;210(10):1649-1657. doi:10.1093/infdis/jiu326.
131. Siegel, S. J., Roche, A. M., & Weiser, J. N. (2014). Influenza promotes pneumococcal growth during coinfection by providing host sialylated substrates as a nutrient source. *Cell host & microbe*, 16(1), 55–67. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.06.005>.
132. Abe, M., Higuchi, T., Okada, K., Kaizu, K., & Matsumoto, K. (2006). Clinical study of influenza-associated rhabdomyolysis with acute renal failure. *Clinical nephrology*, 66(3), 166–170. <https://doi.org/10.5414/cnp66166>.
133. Cardiac findings during uncomplicated acute influenza in ambulatory adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 40(3), 415–422. <https://doi.org/10.1086/427282>. Ison, M. G., Campbell, V., Rembold, C., Dent, J., & Hayden, F. G. (2005).
134. Chow EJ, Rolfes MA, O'Halloran A, et al. Acute Cardiovascular Events Associated With Influenza in Hospitalized Adults : A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(8):605-613. doi:10.7326/M20-1509.
135. Paddock CD, Liu L, Denison AM, et al. Myocardial injury and bacterial pneumonia contribute to the pathogenesis of fatal influenza B virus infection. *J Infect Dis*. 2012;205(6):895-905. doi:10.1093/infdis/jir861.

136. Diagnosis of seasonal influenza in adults. *UPTODATE*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 23 06 2021.] https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-seasonal-influenza-in-adults?search=influenza&topicRef=7004&source=see_link#H2236820454.
137. Beigel, J. H., & Hayden, F. G. (2021). *Influenza Therapeutics in Clinical Practice-Challenges and Recent Advances*. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 11(4), a038463. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a038463>.
138. Pharmacology of antiviral drugs for influenza. *Uptodate*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 29 06 2021.] https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiviral-drugs-for-influenza?search=influenza&topicRef=7017&source=see_link#H2.
139. Different Types of Flu Vaccines. *CDC.GOV*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 29 06 2021.] <https://www.cdc.gov/flu/prevent/different-flu-vaccines.htm>.
140. Chatterjee, A., Mavunda, K., & Krilov, L. R. (2021). *Current state of respiratory syncytial virus disease and management*. *Infectious Diseases and Therapy*, 1-12.
141. Rima, B., Collins, P., Easton, A., Fouchier, R., Kurath, G., Lamb, R. A., ... & Wang, L. (2017). *ICTV virus taxonomy profile: Pneumoviridae*. *Journal of General Virology*, 98(12), 2912-2913.
142. *Clinical Features, Severity, and Incidence of RSV Illness During 12 Consecutive Seasons in a Community Cohort of Adults ≥60 Years Old*. . Belongia, E. A., King, J. P., Kieke, B. A., Pluta, J., Al-Hilli, A., Meece, J. K., & Shinde, V. (2018). basım yeri bilinmiyor : *Open forum infectious diseases*, 5(12), ofy316. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy316>.
143. *The epidemiology of medically attended respiratory syncytial virus in older adults in the United States: A systematic review*. Colosia, A. D., Yang, J., Hillson, E., Mauskopf, J., Copley-Merriman, C., Shinde, V., & Stoddard, J. (2017). basım yeri bilinmiyor : *PloS one*, 12(8), e0182321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182321>.
144. Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis. *Uptodate*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 30 06 2021.] https://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-clinical-features-and-diagnosis?search=rsv&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H6.
145. Ralston, S., & Hill, V. (2009). Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a systematic review. *The Journal of pediatrics*, 155(5), 728–733. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.04.063>. [Çevrimiçi]
146. *Severe Morbidity and Mortality Associated With Respiratory Syncytial Virus Versus Influenza Infection in Hospitalized Older Adults*. Ackerson, B., Tseng, H. F., Sy, L. S., Solano, Z., Slezak, J., Luo, Y., Fischetti, C. A., & Shinde, V. (2019). basım yeri bilinmiyor : *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 69(2), 197–203. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy991>.
147. Respiratory syncytial virus infection: Treatment. *Uptodate*. [Çevrimiçi] 01 07 2021. https://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-treatment?search=rsv&topicRef=5994&source=see_link#H30.
148. *Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections: Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group*. Rodriguez, W. J., Gruber, W. C., Welliver, R. C., Groothuis, J. R., Simoes, E. A., Meissner, H. C., Hemming, V. G., Hall, C. B., Lepow, M. L., Rosas, A. J., Robertsen, C., & Kramer, A. A. (1997).
149. *Clinical characteristics and treatment outcomes among respiratory syncytial virus (RSV)-infected hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant recipients receiving palivizumab*. Permpalung, N., Mahoney, M. V., McCoy, C., Atsawarungruangkit, A., Gold, H. S., Levine, J. D., Wong, M. T., LaSalvia, M. T., & Alonso, C. D. (2019). basım yeri bilinmiyor : *Leukemia & lymphoma*, 60(1), 85–91. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1468896>.

150. Tools for genetics and genomics: Polymerase chain reaction. *Uptodate*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 21 07 2021.] https://www.uptodate.com/contents/tools-for-genetics-and-genomics-polymerase-chain-reaction?search=polymerase%20chain%20reaction&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H8006635.
151. Diaz-Decaro, J. D., Green, N. M., & Godwin, H. A. (2018). *Critical evaluation of FDA-approved respiratory multiplex assays for public health surveillance. Expert review of molecular diagnostics, 18*(7), 631-643.
152. *Molecular Testing for Acute Respiratory Tract Infections: Clinical and Diagnostic Recommendations From the IDSA's Diagnostics Committee*. Hanson, K. E., Azar, M. M., Banerjee, R., Chou, A., Colgrove, R. C., Ginocchio, C. C., Hayden, M. K., Holodiny, M., Jain, S., Koo, S., Levy, J., Timbrook, T. T., & Caliendo, A. M. (2020). basım yeri bilinmiyor : Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 71(10), 2744–2751. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa508>.
153. *Practical Comparison of the BioFire FilmArray Pneumonia Panel to Routine Diagnostic Methods and Potential Impact on Antimicrobial Stewardship in Adult Hospitalized Patients with Lower Respiratory Tract Infections*. Buchan BW, Windham S, Balada-Llasat JM, et al. basım yeri bilinmiyor : J Clin Microbiol. 2020;58(7):e00135-20. Published 2020 Jun 24. doi:10.1128/JCM.00135-20.
154. Clinical evaluation and diagnostic testing for community-acquired pneumonia in adults. *uptodate*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 05 08 2021.] <https://www.uptodate.com/contents/clinical-evaluation-and-diagnostic-testing-for-community-acquired-pneumonia-in-adults>.
155. The Sex, Gender and Covid-19 project. *The COVID-19 Sex-Disaggregated Data Tracker*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 28 07 2021.] <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/the-data-tracker/>.
156. Surveillances, V. (2020). *The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China, 2020. China CDC weekly, 2*(8), 113-122.
157. Risk for COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death By Age Group. *cdc*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 29 07 2021.] <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html>.
158. *Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. bmj, 369*. Docherty, A. B., Harrison, E. M., Green, C. A., Hardwick, H. E., Pius, R., Norman, L., ... & Semple, M. G. (2020).
159. Medical Conditions. *cdc*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 29 07 2021.] <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>.
160. *Risk factors for COVID-19-associated hospitalization: COVID-19-associated hospitalization surveillance network and behavioral risk factor surveillance system. medRxiv*. Ko, J. Y., Danielson, M. L., Town, M., Derado, G., Greenland, K. J., Kirley, P. D., ... & Kim, L. (2020).
161. Çiçek, C., Arslan, A., Karakuş, H. S., YALAZ, M., SAZ, E. U., PULLUKÇU, H., & ÇOK, G. (2015). *Akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda solunum viruslarının prevalansı ve mevsimsel dağılımı, 2002-2014. Mikrobiyol Bul, 49*(2), 188-200.
162. *Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. European radiology, 30*(12), 6485-6496. Altmayer, S., Zanon, M., Pacini, G. S., Watte, G., Barros, M. C., Mohammed, T. L., ... & Hochhegger, B. (2020).
163. Ma, L., Wang, W., Le Grange, J. M., Wang, X., Du, S., Li, C., ... & Zhang, J. N. (2020). *Coinfection of SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. Infection and Drug Resistance, 13*, 3045.

164. *Early trends for SARS-CoV-2 infection in central and north Texas and impact on other circulating respiratory viruses. Journal of medical virology*, 92(10), 2130-2138. Mutnal, M. B., Arroliga, A. C., Walker, K., Mohammad, A., Brigmon, M. M., Beaver, R. M., ... & Rao, A. (2020).
165. *Where has all the influenza gone? The impact of COVID-19 on the circulation of influenza and other respiratory viruses, Australia, March to September 2020. Eurosurveillance*, 25(47), 2001847. Sullivan, S. G., Carlson, S., Cheng, A. C., Chilver, M. B., Dwyer, D. E., Irwin, M., ... & Barr, I. G. (2020).
166. *Takahashi, M., Egorova, N. N., & Kuno, T. (2021). COVID-19 and influenza testing in New York City. Journal of Medical Virology*, 93(2), 698-701.
167. Haftalık İnfluenza (Grip) Süveyans Raporu. *mevsimsel grip*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 04 08 2021.] https://grip.gov.tr/depo/influenza-raporu/2021/Haftalik_InfluenzaGrip_Surveyans_Raporu_2021_20_Hafta_4f468.pdf.
168. İnfluenza Update. *who*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 04 08 2021.] <https://www.who.int/publications/m/item/influenza-update-n-394>.
169. comparison of number of influenza detections by subtype. *who*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 04 08 2021.] <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiZTIxMzAwMzYtZW4NC00YTU2LWE3MTUtMTI0OGY1ZjQyMWViliwidCI6ImY2MTBjMGI3LWJkMjQtNGIzOS04MTBiLTNkYzI4MGFmYjU5MCI6ImMiOjh9>.
170. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). *CDC*. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 04 08 2021.] https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7029a1.htm?s_cid=mm7029a1_w#F2_down.
171. *Pinky, L., & Dobrovolny, H. M. (2020). SARS-CoV-2 coinfections: Could influenza and the common cold be beneficial?. Journal of Medical Virology*, 92(11), 2623-2630.
172. *Singhal, T. (2020). A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). The indian journal of pediatrics*, 87(4), 281-286.
173. *Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. The Lancet*, 390(10098), 946-958. Shi, T., McAllister, D. A., O'Brien, K. L., Simoes, E. A., Madhi, S. A., Gessner, B. D., ... & Network, R. G. E. (2017).