

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI



**POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU İLE KANITLANMIŞ VİRAL SOLUNUM
YOLU ENFEKSİYONLARINDA TROMBOEMBOLİK OLAYLARIN VE
KOAGÜLASYON BELİRTEÇLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Merve MERT VAHABİ

DANIŞMAN

Prof.Dr.Hüsnü PULLUKÇU

İZMİR 2024

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI



**POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU İLE KANITLANMIŞ VİRAL SOLUNUM
YOLU ENFEKSİYONLARINDA TROMBOEMBOLİK OLAYLARIN VE
KOAGÜLASYON BELİRTEÇLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Merve MERT VAHABİ

DANIŞMAN

Prof.Dr.Hüsnü PULLUKÇU

İZMİR 2024

ÖNSÖZ

Vatanını en çok seven işini en iyi yapandır...

Mustafa Kemal Atatürk

Başta tezimin tasarlanma ve yazım süreci olmak üzere tüm asistanlık hayatımda her zaman yol gösterici olan, sorun değil çözüm yaratan tanıdığım en çalışkan insan tez hocam Prof.Dr.Hüsnü Pullukçu'ya,

Gerek teorik gerek pratik anlamda bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, uzmanlık sürecinde çok şey öğrendiğim Prof.Dr.Bilgin Arda'ya,

Asistanı olarak her konuda her zaman bana ışık tutarak, iyi bir hekim, bilim insanı ve Türk vatandaşı olmama katkılar sağlayan, hepimiz için rol model olan Prof.Dr.Deniz Gökengin'e,

Kendine güvenen, güçlü ve sakın bir hekim olmayı öğrendiğim, her sıkıntıda çözüm için koştuğum, hayattaki duruşuyla bizlere örnek olan her zaman desteğini hissettiğim ve hissedeceğim Prof.Dr.Tansu Yamazhan'a,

Tüm asistan hekimlere ilk kez bilimsel yazı yazmak, çalışmak yapmak kavramlarını öğreten, hiç bitmeyen enerjisi ile en zor zamanlarımda her zaman desteğini hissettiğim ve hissedeceğim, çalışkanlığıyla bizlere örnek olan hem hocamız hem ablamız hem annemiz Prof.Dr.Meltem Taşbakan'a,

Bilimsel ve akademik alanda eğitimimizin her noktasında bıkmadan usanmadan bizler için emek veren, sonsuz bir çalışkanlık ve görev bilinci ile bilim dünyasını sevmeme, tanımama ve bir parçası olmama sebep olan, hem hocamız hem de abimiz gibi davranan Prof.Dr.Oğuz Reşat Sipahi'ye,

Hem hoca hem abi olarak bilgi ve deneyimlerini her zaman bizlere aktaran, başım sıkışırsa çekinmeden arayabileceğimi bildiğim, hayat adına bana çok şey katan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Doç.Dr.Hüseyin Aytaç Erdem'e,

Asistanlık sürecimde sonsuz saygı ve özveri ile kendisinden çok şey öğrendiğim Prof.Dr.Sercan Ulusoy'a,

Tezimin her aşamasında bana yardımını esirgemeyip destek olan Prof.Dr. Candan Çiçek ve asistan arkadaşım Gözde Akkuş Kayalı'ya,

Asistanlığımın en başından bu yana beraber gülüp beraber ağladığım, her zaman bana destek olan asistanlığımın bana en büyük hediyelerinden biricik dostlarım, eşkıdemlerim Gamze Şanlıdağ İşbilen ve Seichan Ketentzi'ye,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, her birinden çok şey öğrendiğim, başta tezimin veri aşamasındaki büyük destekleri nedeniyle Şükrü Dirik, Oğuzhan Acet, Buğra Özkara olmak üzere kıymetli meslektaşlarım, tüm Enfeksiyon Hastalıkları asistanı arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan, uzman hekim olmamı benden çok isteyen canım annem Ayşe Mert, babam Ramazan Mert, kardeşim Ali Ozan Mert ve kuzenim-ablam Hale Aksoy'a,

Hayattaki en büyük destekçim, hayat arkadaşım canım eşim Arman Vahabi'ye

Sonsuz teşekkürlerimle...

Merve Mert Vahabi

İzmir, Haziran 2024

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
TABLolar LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. VİRAL SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	2
2.2.İNFLUENZA VİRÜSÜ.....	4
2.3. RESPIRATUAR SİNSİTYAL VİRÜS.....	9
2.4.İNSAN METAPNÖMOVİRÜS.....	13
2.5. PARAİNFLUENZA VİRÜSÜ.....	14
2.6. RHİNOVİRÜS.....	15
2.7. ADENOVİRÜS.....	18
2.8.İNSAN BOCAVİRÜSÜ.....	20
2.9.İNSAN KORONAVİRÜSLERİ.....	21
2.10.VİRÜSLER VE TROMBOEMBOLİ.....	23

3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1 ETİK KURUL ONAYI	31
3.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	31
4.BULGULAR.....	32
4.1.KOMORBİDİTELER.....	33
4.2.ETKENLER VE DAĞILIMI.....	34
4.3.KLİNİK BULGULAR.....	38
4.4.BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER.....	39
4.5.TROMBOEMBOLİK OLAY.....	40
4.6.BAKTERİYEL PNÖMONİ VE ANTİBİYOTİK KULLANIMI.....	48
4.7.ANTİVİRAL VE DİĞER TEDAVİLER.....	48
4.8.MORTALİTE.....	48
5.TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	59
8. EKLER.....	79

**POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU İLE KANITLANMIŞ VİRAL SOLUNUM
YOLU ENFEKSİYONLARINDA TROMBOEMBOLİK OLAYLARIN VE
KOAGÜLASYON BELİRTEÇLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ
ÖZET**

AMAÇ: Bu çalışma ile Covid-19 dışı viral solunum yolu enfeksiyonlarında tromboembolik olayların ve koagülasyon belirteçlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Ocak 2018-Aralık 2023 tarihleri arasında polimeraz zincir reaksiyonu ile solunum yolu örneklerinde Covid-19 dışı viral etken izole edilen hastalar değerlendirildi. Yaşı 18 ve üzerinde olan, en az bir koagülasyon belirteci bakılmış olan kişiler çalışmaya dahil edildi. Komorbiditeler, enfeksiyon semptomları, koagülasyon belirteçleri, tromboembolik olay varlığı, tedavi ve mortalite verileri incelendi. Tromboembolik olay varlığına göre hastalar iki gruba ayrılarak koagülasyon belirteçleri ve risk faktörleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya 511 hasta alındı. Ortalama yaş $52,55 \pm 18,12$, hastaların 270 (%52,8)'i kadındı. En sık saptanan etken influenza A+B, en sık eşlik eden komorbidite maliniteydi. Toplam 26 tromboembolik (TE) olay saptandı. Emboli grubunda ortalama yaş $68,15 \pm 19,17$ olup, emboli olmayan gruba göre daha yüksekti ($p=0,01$). Pulmoner emboli 14 hastada saptanırken, Wells ve Geneva skoru sadece bir hastada yüksekti. Koagülasyon parametreleri açısından TE olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık gözlenmezken, CRP ve LDH düzeyi TE grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,012$ ve $p < 0,001$). Yaşın >63 , CRP değerinin <104 mg/L ve LDH değerinin <240 U/L olması TE gelişimi açısından risk faktörü olarak saptandı ($p < 0,0001$, $p < 0,001$, $p=0,008$). Diğer gruplarla kıyaslandığında kemoterapi öyküsünün tromboemboli grubunda ($p=0,019$) ve takipne bulgusunun TE grubunda daha sık ($p < 0,0001$) olduğu tespit edildi.

SONUÇ: Viral solunum yolu enfeksiyonu tanısı olan hastalarda TE insidansı, toplumda beklenene göre daha yüksektir. Bu bağlamda, özellikle klinik bulguların ağır seyrettiği ve komplikasyon gelişmesi beklenen, kemoterapi öyküsü olan, ileri yaş hastalarda antikoagülan tedavi gereksiniminin değerlendirilmesi önerilir. Bu çalışma, LDH, CRP, solunum sayısı gibi bulguların bu komplikasyonu öngörmede kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Bu belirteçler kullanılarak oluşturulacak bir skorlama sistemi, klinik değerlendirmede yardımcı bir gereç olarak işlev görebilir.

Anahtar Kelimeler: Solunum virüsleri, pulmoner emboli, tromboemboli, koagülasyon, influenza



RETROSPECTIVE EVALUATION OF THROMBOEMBOLIC EVENTS AND COAGULATION MARKERS IN VIRAL RESPIRATORY INFECTIONS CONFIRMED BY POLYMERASE CHAIN REACTION

SUMMARY

OBJECTIVE: This study is designed to assess thromboembolic events and coagulation markers in non-Covid-19 viral respiratory infections.

MATERIALS AND METHODS: This study includes patients 18 years and older, who were diagnosed with non-Covid-19 viral respiratory tract infections confirmed by polymerase chain reaction from January 2018 to December 2023. Those who had at least one coagulation marker tested were included. We examined comorbidities, infection symptoms, coagulation markers, the occurrence of thromboembolic events, treatment, and mortality data. The patients were split into two groups based on the occurrence of thromboembolic events, and were compared for coagulation markers and risk factors.

RESULTS: Our study included 511 patients, with an average age of 52.55 ± 18.12 ; 52.8% were female. Influenza A+B was the most common viral agent and malignancy was the most common comorbidity. We recorded 26 thromboembolic events. The average age in the emboli group was 68.15 ± 19.17 , significantly higher than the group without emboli ($p=0.01$). Of these, 14 patients had pulmonary emboli, only one with high Wells and Geneva scores. No significant difference was found in coagulation parameters between patients with and without TE, but CRP and LDH levels were higher in the TE group ($p=0.012$ and $p<0.001$). Risk factors for TE development included being older than 63 years, having a CRP level above 104 mg/L, and an LDH level above 240 U/L ($p<0.0001$, $p<0.001$, and $p=0.008$, respectively). Chemotherapy history was more prevalent ($p=0.019$) and tachypnea was more frequent in the TE group ($p<0.0001$) than in the non-TE group.

CONCLUSIONS: We found that patients diagnosed with viral respiratory tract infections experienced a higher incidence of TE than typically seen in the general population. We recommend considering anticoagulant therapy, particularly for elderly patients with a history of chemotherapy who are likely to exhibit more severe clinical signs and develop complications. It appears that indicators like LDH, CRP, and respiratory rate can help predict these complications. Going forward, establishing a scoring system using these markers could prove clinically beneficial.

Key words: Respiratory viruses, pulmonary embolism, thromboembolism, coagulation, influenza



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Solunum virüsleri ve aileleri

Tablo 2: İnfluenza tipleri ve farklılıkları

Tablo 3: Wells skörlama sistemi

Tablo 4: Geneva skörlama sistemi

Tablo 5: Yatan Hastaların Kliniklere Göre Dağılımı

Tablo 6: Ayaktan Başvuran Hastaların Dağılımı

Tablo 7: Komorbiditeler ve Dağılımı

Tablo 8: Maliniteler ve Dağılımı

Tablo 9: Tek etken saptanan hastalarda etkenlere göre dağılım

Tablo 10: Toplam etken sayısına göre dağılım

Tablo 11: Yıllara göre olgu sayıları

Tablo 12: En sık saptanan yakınmalar ve sıklıkları

Tablo 13: Alt solunum yolu enfeksiyonu saptanan hastalarda etkenlere göre dağılım

Tablo 14: Biyokimyasal belirteçler

Tablo 15: Koagölasyon belirteçleri

Tablo 16: Trombembolik olay gelişen hastaların demografik verileri

Tablo 17: Pulmoner Emboli Tanılı hastaların klinik öngörü skorları

Tablo 18: Tromboembolik olay varlığına göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Tablo 19: ROC Analizi ve kesim değeri

Tablo 20: Tek değişkenli ve çok değişkenli analiz

Tablo 21: Tromboemboli olan ve olmayan hastaların mortalite sonuçları

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: İnfluenza virüsünün yapısı

Şekil 2: *Paramyxoviridae* ailesi

Şekil 3: RSV'nin yapısı

Şekil 4: Rinovirüs'ün yapısı

Şekil 5: İnsan Koronavirüslerinin Sınıflandırılması

Şekil 6: Pandemi öncesi ve sonrası etkenlerin karşılaştırılması

Şekil 7: Etkenlerin yıllar içindeki dağılımı

Şekil 8: Aylara göre olguların dağılımı

Şekil 9: Yaş ROC analizi

Şekil 10: LDH ROC Analizi

Şekil 11: CRP ROC Analizi

KISALTMALAR LİSTESİ

AML: Akut miyeloid lösemi

APTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

CMV: Sitomegalovirüs

DM: Diyabetes mellitus

DNA: Deoksiribonükleik asit

DVT: Derin ven trombozu

HA: Hemaglütinin

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HT: Hipertansiyon

IVIG: İntravenöz immünglobülin

iMPV: İnsan metapnömovirüsü

İnf A: İnfluenza A

KAH: Koroner arter hastalığı

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LDH: Laktat dehidrogenaz

MI: Myokart infarktüsü

mRNA: Messenger ribonükleik asit

NA: Nöraminidaz

PTE: Pulmoner tromboemboli

PTZ: Protrombin zamanı

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

RNA: Ribonükleik asit

RSV: Respiratuar Sinsityal Virüs

RT: Revers transkriptaz

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Related Coronavirus-2

SLE: Sistemik lupus eritematozus

T. bilirubin: Total bilirübin

TE: Tromboemboli

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

VTE: Venöz tromboemboli

1. GİRİŞ

Solunum virüsleri, solunum yolu ile bulaşan ve alt ve üst solunum yolu enfeksiyonuna yol açan virüsler için kullanılan genel bir isimdir. Tanım aslında influenza benzeri hastalık tablosuna yol açan virüsleri içermektedir. Alt veya üst solunum yolu tutulumuna bağlı olarak basit bir soğuk algınlığı tablosundan hayatı tehdit eden ağır bir pnömoniye uzanan geniş bir klinik yelpazeye sahiptir.

Solunum virüsü tanımına pek çok farklı aileden çok sayıda virüs dahil edilmektedir. Buradaki tanım, birincil enfeksiyon odağının solunum sistemi olması temeline dayanmaktadır. Solunum yolu dışında bir yol ile bulaşan, ancak viremi aracılığı ile solunum yollarında hastalık tablosuna neden olan ya da rubella, varicella gibi solunum yolu ile bulaştıktan sonra kan dolaşımı ile yayılarak daha geniş bir enfeksiyon tablosuna neden olan virüsler bu tanımlama içerisinde değerlendirilmemektedir.

Viral solunum yolu enfeksiyonu tanımı, Aralık 2019 tarihinde yeni bir etkeni bünyesine almıştır. Hayatımızda kalıcı izler bırakan ve hem hekim hem de hasta olarak hiç unutamayacağımız pandemi sürecini yaşamamıza sebep olan SARS-CoV-2 virüsü (Covid-19), solunum virüsleri ve solunum yolu enfeksiyonlarına dair bizlere büyük tecrübeler kazandırmış ve bilim dünyasının odağı haline gelmiştir. Tıp literatürü 2019'da başlayan pandemi sürecinde, tarihte örneği olmayacak şekilde hızlı bir şekilde genişlemiş ve enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji dünyası başta olmak üzere viroloji, pulmonoloji, yoğun bakım alanlarında çarpıcı çalışmaları bünyesine almıştır. Bu çalışmaların bazıları tromboembolik olaylar ve koagülasyon anormallikleri ile ilişkilidir.

Mayıs 2024 itibariyle dünya genelinde 704.753.890 kişi Covid-19 enfeksiyonu tanısı almış, 7.010.681 kişi ise Covid-19 ve ilişkili komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Türkiye'de toplam vaka sayısı 17.232.066 iken, 102.174 kişi hayatını kaybetmiştir (1).

Pandemi başladıktan kısa süre sonra, Covid-19'un trombotik olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (2). Tang ve arkadaşları, Nisan 2020'de Covid-19 enfeksiyonu sebebiyle kaybedilen hastalarda D-dimer ve fibrinojen seviyelerinin hayatta kalanlara göre daha yüksek olduğunu ve protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanının uzamış olduğunu gösterdiler (3). Bu çalışmadan sonra konu ile ilişkili olarak pek çok araştırma yapılmış, Covid-19 ile trombotik ve embolik komplikasyonların ilişkisi ve patogeneze yönelik bazı sonuçlar

elde edilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda Covid-19 enfeksiyonu tanısı alan hastalarda antikoagülan tedavi gündeme gelmiştir.

Literatürde Covid-19 dışı viral solunum yolu enfeksiyonu ve tromboembolik olay ilişkisine dair çok kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. İnfluenza H1N1 2009 pandemisinin ardından yapılmış bir retrospektif kohort çalışmasında, 119 hastada 7 tromboembolik olay tespit edilmiştir (4). Bu konu ile ilgili yapılmış en geniş seri 2002 ve 2014 yılları arasında New York'ta viral solunum yolu enfeksiyonu ile hastaneye yatmış 954.521 hastanın dahil edildiği bir veri tabanı üzerinden yapılan değerlendirme çalışmasıdır. Bu çalışmada, diğer virüslerle tromboembolik olay gelişme insidansının, Covid-19'a kıyasla daha düşük olduğu vurgulanmıştır (5).

İnfluenza H1N1 enfeksiyonu ve tromboemboli üzerine yapılmış yayın sayısı Covid-19'a kıyasla çok sınırlıdır. Rinovirüs, parainfluenza, Covid-19 dışı koronavirüsler gibi pandemi ile seyretmemiş etkenlerde tromboembolik olaylara ilişkin ise sadece birkaç yayın bulunduğu gözlemlenmiştir.

Bu çalışma ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Viroloji Laboratuvarında 2018-2023 yılları arasında polimeraz zincir reaksiyonu ile Covid-19 dışı solunum virüsü saptanmış hastalarda tromboembolik olay varlığını ve bu etkenlerin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonunun koagülasyon faktörleri üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Viral solunum yolu enfeksiyonları hakkında genel bilgiler

Solunum virüsleri, solunum yolları ile bulaşan ve bulaşta virionların rol oynadığı enfeksiyonlara neden olan virüslerdir. Virionlar enfekte bir insanın solunum yollarından öksürme, hapşırma, konuşma yolu ile bulaşır. Bir hapşırık, birkaç dakika boyunca havada asılı kalan, çapı 10 mikrondan daha küçük yaklaşık bir milyona kadar küçük damlacıktan oluşan bir aerosol üretir. Viryonlar içeren bu parçacık, yakındaki bir kişi tarafından solunduktan sonra enfeksiyonu bulaştırır. Daha büyük damlacıklar (100 µm'ye kadar) daha fazla virion içerir ancak saniyeler içinde yere düşer. Çapı 10 µm'den fazla olan damlacıklar burun konkalarında tutulur, 5-10 µm arası olanlar ise sıklıkla trakea ve bronşiyollere ulaşır(6).

Solunum virüsleri pek çok aileden pek çok virüsü içermektedir. İnfluenza virüsleri, Rhinovirüs, Respiratuar sinsityal virüs (RSV), Adenovirüs, Coronavirüsler, Parainfluenza virüsleri, İnsan metapnömovirüsü ve Bocavirüs bu tanımlama içerisinde yer alan virüslerdir(Tablo 1).

Tablo 1: Solunum virüsleri ve aileleri

Aile	Virüs Adı
Orthomyxoviridea	İnfluenza
Paramyxoviridae	Respiratuar Sinsityal Virüs
Paramyxoviridae	Parainfluenza
Piconoviridae	Rhinovirüs
Paramyxoviridae	İnsan metapnömovirüsü
Adenoviridae	Adenovirüs
Coronaviridae	Koronavirüsler
Parvoviridae	Bocavirüs

Ortomiksovirüsler, paramiksovirüsler ve koronavirüsler gibi zarflı virüsler, kuruma veya yaz sıcaklıkları nedeniyle inaktivasyona karşı oldukça duyarlıdır, ancak adenovirüsler ve pikornavirüsler gibi ikosahedral virüsler daha stabildir. Bunun bir sonucu olarak da kış aylarında solunum yolu enfeksiyonlarının arttığını, bazı etkenlere bağlı enfeksiyonların ise tüm yıl benzer sayılarda devam ettiğini görüyoruz.

Solunum virüsleri sahada oldukça hızlı değişiklik gösterirler. Özellikle RNA virüsleri çok yüksek bir mutasyon oranına sahiptir. Çünkü RNA polimerazları hataya açıktır ve DNA replikasyonuna eşlik eden hata düzeltme yeteneğinden yoksundur.

Klinik olarak tüm etkenler benzer bulgulara sebep olur. Grip, İnfluenza'nın sebep olduğu hastalığın adı iken, diğer virüslerin neden olduğu bulgulara grip benzeri hastalık adı verilmektedir. Üst solunum yollarında grip, epiglottit, larenjit, farenjit, sinüzit en sık karşımıza çıkan enfeksiyonlardır. Solunum virüsleri alt solunum yollarında bronşit, bronşiolit, pnömoniye neden olabilir. Bunlara ek olarak nadiren, solunum yolu dışında da bulgu verebilir, menenjit, myokardit, perikardit gibi daha mortal enfeksiyonlara neden olabilirler.

Virüslere bağılı solunum yolu enfeksiyonlarının en sık bulguları ateş, öksürük, burun akıntısı, öksürük, boğaz ağrısı, hışıurma, baş ağrısı, kas ağrısı, halsizlik olarak sıralanabilir. Bulgular, etkene ve konağı bağılı olarak değışiklik gösterebilmektedir.

Solunum yolu enfeksiyonlarında viral etkenin gösterilmesi, gereksiz antibiyotik kullanımını engellemek amacıyla büyük önem arz etmektedir. Bulgular, virüsler arası benzerlik gösterdiği için tanı için etkenin gösterilmesi dışında bir seçenek bulunmamaktadır. Tanıda virüs kültürü, doğrudan ve dolaylı immunfloresan testleri, antijen-antikor testleri, nükleik asit temelli testler kullanılabilir. Virüs kültürü 7-10 günde sonuçlanması, zahmetli olması ve sonuçlandığında hastalık tablosu ortadan kalkmış olacağı için rutinde kullanımdan kalkmış bir tanı yöntemidir. Antijen-antikor testleri ise klinik çalışmalar ve salgın çalışmaları haricinde önerilmemektedir. Yanlış pozitif ve negatif sonuçları, uzayan pozitiflikleri nedeniyle pratik değildir. Tanıda altın standart real time- polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) testleridir. Sensitivite ve spesivitesi yaşa, örnek kalitesine, semptom süresine ve kullanılan kite göre değışiklik gösterir.

Şu ana kadar solunum virüslerinin tedavisi için pek çok antiviral çalışması yapılmış ancak sadece İnfluenza ve belirli endikasyonlar dahilinde RSV için rutin antiviral tedavi kullanıma girebilmiştir. Tüm virüsler için tedavi semptomların giderilmesine yönelik yardımcı tedavilerden oluşmaktadır. Pek çok aş denemesine karşın İnfluenza ve RSV dışında diğerk etkenler için rutin kullanımda olan bir aş bulunmamaktadır.

2.2. İnfluenza Virüsü

İnfluenza, epidemilere ve pandemilere neden olan, tarihin akışında önemli rol edinmiş, milyonlarca ölüme neden olmuş bir solunum virüsüdür. Tarihteki en önemli salgın, 21 milyon kişinin ölümüne sebep olan 1918-1919 yıllarında görülen pandemidir(7). Biri pandemi olan 4 büyük salgın şu anda mevsimsel İnfluenza enfeksiyonu etkeni olan alt tiplerin yaygınlaşmasına neden olmuştur. Bu alt tipler: A/H1N1 (İspanyol gribi, 1918), A/H2N2 (Asya gribi, 1957), A/H3N2 (Hong Kong gribi, 1968) ve A/H1N1 (Domuz gribi-Rusya gribi, 1977)'dir (8).

İnfluenza virüsüne dair günümüzde bilinen modern anlayış ilk olarak 1933 yılında virüsün gelinciklerden izolasyonu ile başlamış, 1939 yılında Burnett ve arkadaşları tarafından embriyonlu tavuk yumurtalarında yetiştirilmesiyle aş ve antiviral tedaviler için temel özellikler tanımlanabilmiştir(9,10).

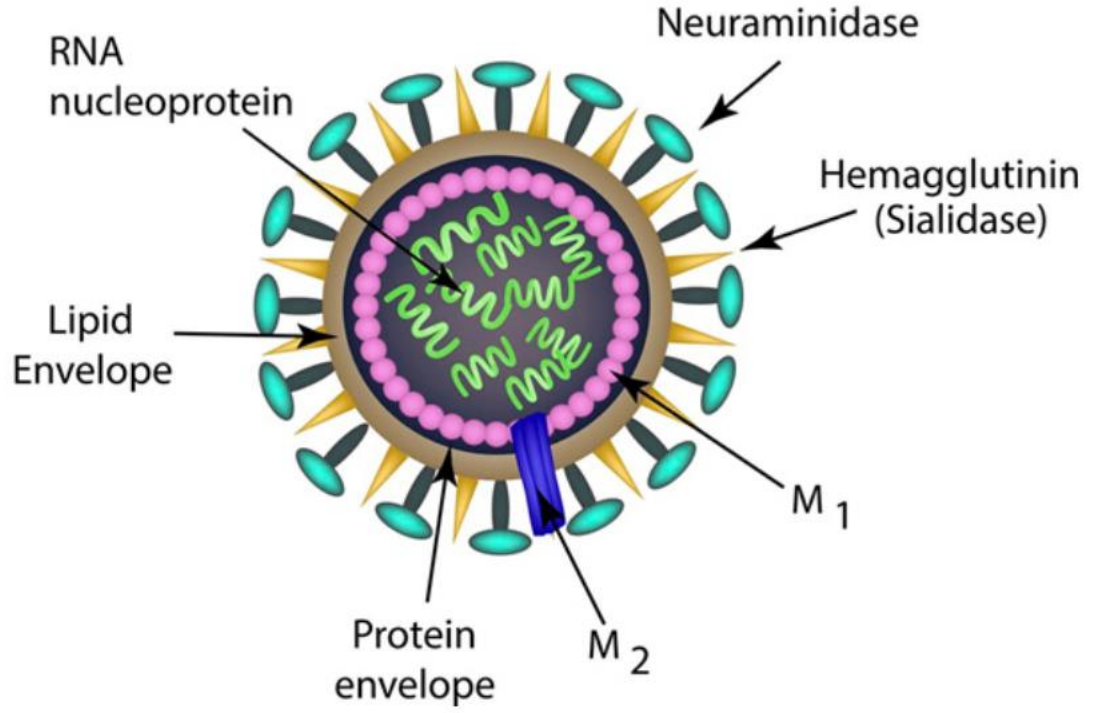
İnfluenza virüsü Orthomyxoviridea ailesine ait tek zincirli, segmentli bir RNA virüsüdür. A, B ve C olmak üzere 3 tipi mevcuttur. Üç İnfluenza virüsü arasında genetik yapı, epidemiyolojik ve klinik özellikler bakımından önemli farklılıklar vardır (Tablo 1). Ancak temel olarak üç tip de konakçı hücreden elde edilen bir zarf, hücrelere giriş çıkışta rol oynayan glikoprotein ve RNA yapısında bir genom içermektedir(11). İnfluenza A virüsü farklı konaklarda genomik yapısını değiştirerek (reassortment) pandemilere neden olmaktadır(12).

Tablo 2: İnfluenza tipleri ve farklılıkları

	İnfluenza A	İnfluenza B	İnfluenza C
RNA	8 segmentli	8 segmentli	7 segmentli
Epidemiyoloji	Antijenik shift ve drift	Antijenik drift	Antijenik drift
Klinik özellik	Pandemi Ağır seyir görülebilir	Pandemi yok Yaşlılarda ağır seyredebilir Mevsimsel	Pandemi yok Hafif seyirli Mevsimsel

İnfluenza virüsleri, negatif polariteli tek zincirli RNA içeren; helikal simetri gösteren virüslerdir. Dıştaki zarfın yüzeyinde hemagglütinin (HA) ve nöraminidaz (NA) içeren glikoprotein yapılar bulunur (Şekil 1). Her iki glikoprotein de antijenik özelliktedir. Hemagglütinin virüsün konak hücreye bağlanmasını sağlar. Major antijenik yapı olması nedeniyle antijenik varyasyonun da en çok görüldüğü proteindir. Nöraminidaz bir enzim gibi hareket eder, HA molekülünden siyalik asiti ayırır, virüsün enfekte ettiği hücreden çıkarak yeni hücrelerde enfeksiyona neden olmasını sağlar. Oseltamivir, zanamivir gibi nöraminidaz inhibitörü olan antiviral ilaçların hedefidir (11,12).

İnfluenza A virüsü, hemagglütinin (HA) ve nöraminidaz (NA) tiplerine göre alt gruplara ayrılır. Toplam 16 tane HA ve 9 tane NA bulunmaktadır. HA, bir hücresel reseptör olan siyalik asit (N-asetil-nöraminik asit) reseptörüne bağlanır. İnsanlar arasında farklılık gösterdiği için konak spesifitesini belirler.



Şekil 1: İnfluenza virüsünün yapısı(13)

İnfluenza virüsünün en ilginç özelliklerinden biri, antijenik varyasyon olarak adlandırılan antijenitedeki değişikliklerin meydana gelme sıklığıdır. Virüsün antijen yapısının değişmesi, risk altındaki popülasyonda çok az direncin bulunduğu veya hiç direncin bulunmadığı varyantlarla dahi tekrarlayan enfeksiyonlara neden olur. Antijenik varyasyon esas olarak HA ve NA'yı içerir ve varyasyonun küçük veya büyük olmasına bağlı olarak antijenik sürüklenme (drift) veya antijenik kayma (shift) olarak adlandırılır.

Antijenik sürüklenme, İnfluenza A ve B virüsünde görülen HA ve NA glikoproteinlerinin antikor bağlanma bölgelerinde ortaya çıkan nokta mutasyonlarıdır. Bu nokta mutasyonlar çoğunlukla RNA bağımlı RNA polimeraz üzerinde oluşarak düzeltme mekanizmalarının işlememesi nedeniyle yeni bir suş oluşturur bu nedenle daha önce oluşan antikorlar koruma sağlamayabilir. Epidemilere neden olabilir(11,14).

Antijenik kayma ise sadece İnfluenza A virüsünde görülür, genellikle HA bazen de NA glikoproteininde büyük ve ani genetik değişimlerin oluşmasına neden olur (reassortment). Bu değişim sonrasında bazen yeni bir HA veya bazen de yeni bir HA-NA kombinasyonu oluşur bunun sonucunda ortaya yeni bir İnfluenza A virüsü çıkar. Bu antijenik varyasyon insan

kaynaklı ve insan kaynaklı olmayan İnfluenza A virüsleri arasında genetik alışveriş olması ile ortaya çıkan bir süreçtir. Bu nedenle 1918 pandemisi kuş gribi, 2009 pandemisi domuz gribi ismiyle de bilinmektedir. Önceki virüslerle farklı antijenik özellik göstermesi nedeniyle de pandemilere yol açabilir. Pandemi, sürüklenme ile ortaya çıkan epidemilerden farklı olarak mevsimsel özellik göstermez, riskli olmayan hasta gruplarında da ağır hastalık tablosu ve ölümlere yol açabilir(11,15,16).

İnfluenza virüsü enfekte kişinin öksürmesi veya hapşırması sonucu bulaşıcı damlacıkların havaya yayılması ile duyarlı bir kişinin konjonktiva, ağız, burun, boğaz veya faringeal mukozasında birikmesiyle yayılır(17). Büyük damlacıklar 1 metre çapta yayılabilirken küçük damlacıklar 2 metreye kadar yayılabilmektedir(18).

Tipik bir İnfluenza enfeksiyonu komplikasyonsuz grip olarak ortaya çıkar. Genellikle 2 günlük bir kuluçka döneminin ardından ani başlangıçlı ateş yüksekliği, halsizlik, baş ağrısı ve myalji ile kendini gösterir. Ani başlangıç çok tipiktir ve hasta kişiler semptomların başlangıcını çok net tarif edilebilir. Genellikle 3 gün süren ateş yüksekliğinin ardından sistemik semptomlar hafifler ve solunumsal yakınmalar ortaya çıkar. Boğaz ağrısı, öksürük, burun akıntısı ve tıkanıklığı gibi solunumsal semptomlar ile hastalık devam eder. Gribin diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından en önemli farkı daha ağır sistemik semptomları olmasıdır. Yaşlı hasta popülasyonunda solunumsal yakınma olmadan ateş yüksekliği ve bilinç değişikliği ile seyredebilir. Sağlıklı erişkinlerde hafif veya asemptomatik seyredebileceği de unutulmamalıdır. Çoğu kişide 1 hafta içerisinde iyileşme gözlenirken, yüksek riskli hastalarda ağır pnömoni, sepsis, çoklu organ yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanabilir. Dünya çapında yıllık mevsimsel grip salgınlarının yaklaşık 3 ila 5 milyon ciddi hastalık vakasına ve yaklaşık 290.000 ila 650.000 ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir(19). Bu nedenle yüksek riskli hasta grubunun belirlenmesi ve hastalığın önlenmesi için tedbirler alınması hayati öneme sahiptir. İnfluenza'ya bağlı komplikasyon ve ölüm görülme riski yüksek olan hastalıklar ve durumlar şunlardır(17,20):

1. Kronik kalp hastalığı
2. Kronik akciğer hastalığı
3. Karaciğer hastalığı
4. Hematolojik hastalık
5. Kronik böbrek hastalığı
6. Nörolojik ve nörogelişimsel bozukluk

7. 65 yaş üzeri kişiler
8. 59 aydan küçük çocuklar
9. Gebeler ve doğumdan sonraki 2 hafta içerisinde olan kadınlar
10. Vücut kitle indeksi > 40 olan bireyler
11. Uzun süreli aspirin kullanması gereken 19 yaşın altındaki bireyler
12. HIV pozitif bireyler
13. Kemoterapi gibi immünsüpresif tedavi altında olan hastalar
14. İmmün yetmezlik tanısı olan kişiler.

Sağlık çalışanları hasta bakımı sırasında virüse maruz kalma riskleri yüksek olduğu için ve hastalığı riskli gruplara yayma ihtimalleri bulunduğu için bu grup içerisinde sayılmaktadır.

Başta kronik hastalığı olan hastalar olmak üzere riskli gruplardaki kişilerde, İnfluenza viral pnömoni ile seyredebilir. Viral pnömoni, ateş yüksekliği, solunum sıkıntısı ve hipoksi ile kendini gösterir. Mortalitesi yüksek olan ciddi bir tablodur. Özellikle akciğerde konsolidasyon olmadan pnömonisi olan, antibiyotiğe yanıtız hastalarda akılda bulunmalıdır. Buna ek olarak İnfluenza sonrası sekonder bakteriyel pnömoni görülebilir veya viral ve bakteriyel pnömoni birlikte de görülebilir. Pnömoni olmaksızın bronşiolit ile de seyredebilir ancak bu parainfluenza ve RSV ile daha sık olarak ortaya çıkmaktadır(21).

İnfluenza virüslerinin kardiyak komplikasyonlarına bakacak olursa İnfluenza A ve B, perikardit ve miyokardite sebep olabilir(22,23). Bu, diğer pek çok viral enfeksiyona sekonder gelişebilecek bir komplikasyondur. Ancak yapılan son çalışmalarda İnfluenza ve miyokart infarktüsü arasında özellikle tanı sonrası 7 günlük süreçte artmış risk yönünde bir ilişki gösterilmiştir(24). Bunun patogenezi detaylandırıldığında ise temelde trombosit aktivasyonunun yattığı bulunmuştur. Bu aktivasyon, trombinden bağımsız olarak immün komplekslere yönelik bir reseptör olan IgG'nin Fc kısmı için düşük afiniteli tip 2 reseptörün (FcγRIIA) uyarılması yoluyla gerçekleşir. Buna ek olarak trombin aktivasyonu da olabilmektedir(25).

İnfluenza tanısında kullanılabilecek pek çok test bulunmaktadır. Zor, zahmetli bir tetkik olması nedeniyle kültürde izolasyon çok tercih edilmez. Serolojik testler, hızlı antijen testleri, RT-PZR, immünflorasan assay ve hızlı moleküler testler tanı testleri arasında yer almaktadır. Günümüzde en yaygın kullanılan yöntem PZR testleridir. PZR bazlı testler, daha duyarlı olma avantajına sahiptir ve ölü virüsleri de tespit edebilir. Ek olarak, tek bir testin çok sayıda farklı ajanı tespit edebileceği şekilde multipleks PZR testleri geliştirilmiştir. Bu sayede hem alt tipler gösterilebilmekte hem de mevsimsel olarak diğer virüsler de tetkik

edilebilmektedir. Tüm bunların sonucu olarak PZR ve özellikle RT-PZR, influenza tanısında altın standart haline gelmiştir. Alt solunum yolu tutulumu olan bazı hastalarda, burun veya nazofarengeal sürüntü pozitif olmadığı halde balgam örnekleri veya trakeal aspiratlar pozitif sonuçlanmıştır(26,27).

Hastalıktan korunmada en etkili yol aşıdır. İnfluenza aşısı yaklaşık 60 yıldır uygulanmaktadır. İnfluenza aşısının etkili olabilmesi için, antijenik sürüklenme sonucu dolaşan son suşa karşı geliştirilmesi gereklidir(28). Ancak aşı ve dolaşan suş tam olarak eşleşme dahi koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir. Tam koruyuculuk için kuzey yarım küre için şubat ayında gelecek yılın aşısında yer alacak o sezon dolaşan suşlar tespit edilerek aşı hazırlanır. Aşı, 1977'den bu yana A/H3N2, A/H1N1 ve B virüslerinin en güncel antijenik varyantlarını temsil eden üç suş içermektedir. Yaklaşık 2004'ten bu yana, influenza B virüslerinin, Victoria soyu ve Yamagata soyu birlikte dolaşıma girmiştir. Bu nedenle, her iki soyunu da içeren dört değerlikli aşı formülasyonları, 2013-2014 grip sezonundan itibaren ruhsatlandırılmıştır. Ülkemizde de 4 valanlı aşı uygulanmaktadır(29).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 6 aydan büyük herkes aşılanırken ülkemizde riskli gruplara grip aşısı önerilmektedir(30). Riskli gruplar şunlardır:

- 65 yaş üzerindeki kişiler
- Kronik hastalığı olanlar
- Gebeler
- 6 ay ile 5 yaş arası çocuklar
- Sağlık çalışanları

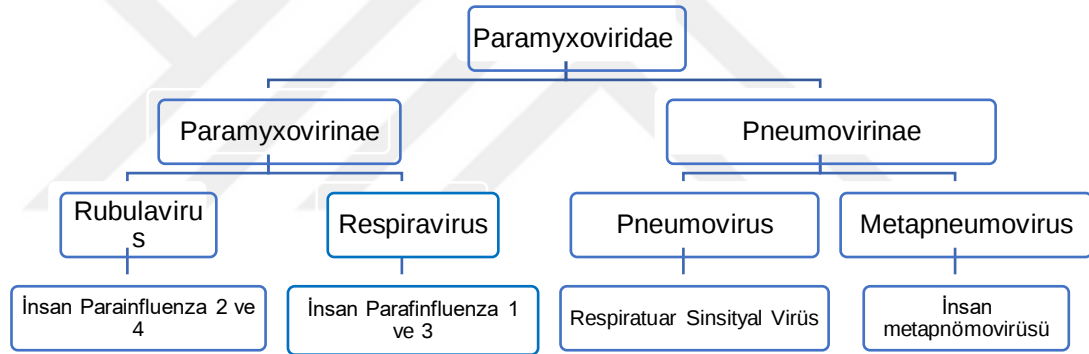
İnfluenza tedavisinde temel yaklaşım, ayaktan izlenecek veya hastanede yatacak hastaların belirlenmesidir. Dehidratasyon, solunum sıkıntısı hastane yatışı gerektirir. Riskli grupların ayaktan izleminde yakın takip önemlidir. Semptomatik tedavi hidrasyon ve non-steroid antiinflamatuvar tedavileri içermelidir.

Antiviral tedavi, hastaneye yatan hastalarda semptom süresine bakılmaksızın önerilir. Tedavi için kesin tanı beklenmemeli, klinik olarak şüphelenilen hastalarda antiviral tedaviye başlanmalıdır. FDA onaylı 4 antiviral tedavi mevcuttur. Erken tedavi, özellikle semptomların ilk 2 gününde başlanan tedavi daha iyi klinik sonuçlara sahiptir. Nöraminidaz inhibitörleri (oseltamivir, zanamivir, peramivir) ve endünükleaz inhibitörü Baloxivir marboxil kullanımdadır.

Oseltamivir günde iki kez, 5 gün süreyle uygulanır. H1N1 pandemisi esnasında yapılmış çalışmalar, 36-48 saatte içerisinde başlanan tedavinin anlamlı klinik yanıt sağladığı ve hastalık süresini 24-30 saat azalttığını göstermiştir(31). Ek olarak hastaneye yatışı azaltması, ağır hastalığı önlemesi, komplikasyon riskini azaltması kanıtlanmış diğer avantajlarıdır. Gebelerde güvenli bulunmuştur. Zanamivir inhaler, peramivir intravenöz kullanılan nöraminidaz inhibitörleridir.

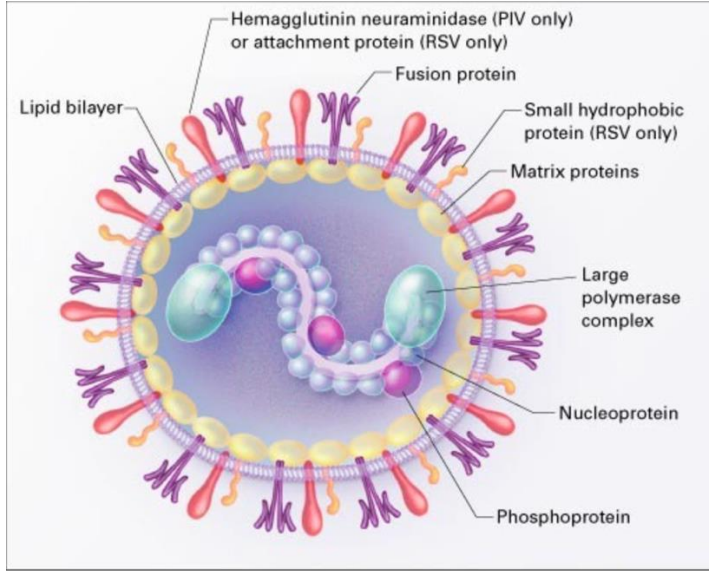
2.3. Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV)

RSV, *Paramyxoviridae* alt kolu olan *Pneumoviridae* ailesinden *Orthopneumovirüs* cinsine ait segmentsiz zarflı tek zincirli bir RNA virüsüdür. Aynı ailenin *Metapneumovirus* cinsinde bir diğer solunum yolu enfeksiyonu etkeni olan İnsan Metapnömovirüsü yer alır(şekil 2). RSV, ilk olarak 1956 yılında şempazelerde gösterilmiş daha sonra çocuklardan izole edilmesiyle insanda enfeksiyona neden olduğu bulunmuştur(32).



Şekil 2: *Paramyxoviridae* ailesi

Zarf, enfektivite için önemli olan F (füzyon), G (bağlanma) ve SH (porin proteini) olmak üzere üç transmembran yüzey proteinine sahiptir. N (nükleoprotein), P (fosfoprotein), L (polimeraz) ve M2-1, RNA içeren nükleokapsid kompleksi ile ilişkili yapılarıdır. F ve G proteinleri antikor nötralizasyonu ile immün sistemden kaçışta rol oynar bu nedenle enfektivitede önemlidir(şekil 3)(33–35).



Şekil 3: RSV'nin yapısı (36).

RSV, A ve B olmak üzere 2 antijenik gruba ayrılır, bu ayrım G proteini aracılığı ile yapılmaktadır. RSV-A 11, RSV-B 23 farklı genotipik alt tipe sahiptir(37). Her iki tipte dolaşımında olabilir, ancak her zaman biri daha baskındır. RSV-A daha yaygın olan tipidir.

Neredeyse tüm çocuklar yaşamlarının ilk yıllarında RSV enfeksiyonunu geçirirler, şiddetli bir klinik tabloya sebep olan RSV enfeksiyonu genellikle ilk karşılaşma ile ilişkilidir(38). RSV bronşiolitin en sık sebebidir bu nedenle epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar çoğunlukla pediatrik yaş grubundadır. Yapılan bir çalışmada 65 yaş üzeri ve kardiyopulmoner hastalık tanısı olan erişkinlerde RSV enfeksiyonu oranı yılda %4-10 arasında bulunmuştur(39).

Enfekte eller veya büyük aerosollerin burun mukozası ya da göze inokülasyonu ile bulaşır. Hasta kişinin öksürmesi ya da hapşırması sonucu aerosoller yaklaşık 1 metre çaptaki kişilere bulaşabilir. Sekresyonlarla kontamine olan cisimler aracılığı ile de bulaş olabileceği gösterilmiştir(40,41). Kuluçka süresi ortalama 2 ila 8 gündür. RSV eses olarak solunum epitelinde replike olur, siliyer kolumnal epitel ve tip 1 ve tip 2 pnömositlerin olaya dahil olması ile birlikte alt solunum yolunda bronşiolit olarak kendini gösterir. Epitel hücreleri ve çevre dokularda ödem ve buna eşlik eden lenfositik infiltrasyon ile epitelyal proliferasyon ve nekroz meydana gelir(42).

RSV, klinik olarak üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile başlar, en sık olarak boğaz ağrısı ve burun akıntısı görülmektedir. Alt solunum yolu tutulumunda öksürük ve dispne görülür. Wheezing diğer viral enfeksiyonlardan daha sık rastlanan bir bulgudur. Hastaneye

yatan hastaların yarısında akciğer grafisinde değişiklikler olduğu bilinmektedir. En sık olarak akciğer alt loblarda infiltrasyon ve buzlu cam ile kendini gösterir(43). Viral pnömoni ve komplikasyon açısından risk grupları İnfluenza ile benzerdir. Özellikle yaşlı hastalar, kronik kalp hastalığı ve kronik akciğer hastalığı olanlar, ağır immünsupresyonu olanlar yüksek risklidir(39). Polikliniğe başvurmuş 50 yaş üzeri ve tedavi gereksinimi olan solunum yolu hastalığı tanılı hastaların değerlendirildiği bir çalışmada %8 RSV, %17 oranında İnfluenza tespit edilmiştir(44).

RSV, immünsüpresif hastalarda artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Solid organ nakli yapılan ve kemik iliği nakli yapılan hastaların takibinde artan mortalite ile ilişkisi iyi bilindiği için RSV'ye yönelik farkındalık bu hasta grubu için daha yüksektir. Pediatrik yaş grubunda yapılan 2 çalışmada solid organ ve kemik iliği nakli yapılmış hasta grubu değerlendirilmiş ve en sık rastlanan viral etkenin Rhinovirüs olduğu görülmüştür. Rhinovirüs sonrasında RSV gözlenmiş ve yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur(%7-33)(45,46).

Tanıda genellikle RT-PZR testi kullanılmaktadır ancak hızlı tanı amaçlı ticari antijen testleri veya immünfloresan antijen testleri de kullanılabilir. Kültür ve serolojik testler yaygın olarak kullanılmaz. Günlük pratikte 12 veya daha fazla virüsü test etme imkanı sağlayan multipleks PZR kitleri kullanılmaktadır. Duyarlılıkları hızlı antijen testlerinden daha yüksektir.

Tedavide genellikle ateşin düşürülmesi ve hidrasyonun sağlanması gibi semptomatik yaklaşımlar yeterlidir. Şu ana kadar onaylanmış tek antiviral tedavi olan Ribavirin sentetik bir nükleozid analogudur. İmmünsüpresif hastalarda aerosol olarak kullanılmaktadır. Klinik iyileşmeye katkı sağladığı gösterilse de yüksek maliyet nedeniyle kullanımı tartışmalıdır(47,48). Oral veya intravenöz ribavirinin etkinliğine yönelik çalışmalar mevcut olsa da solunum yolundaki konsantrasyonun aerosol forma göre daha düşük olduğu düşünülmektedir. Oral ribavirin halihazırda hepatit C'nin tedavisi için lisanslıdır ve intravenöz ribavirin, viral hemorajik ateşlerin tedavisinde acil kullanım endikasyonuna sahiptir. Oral ribavirin maliyet avantajına sahiptir(49). Poliklonal intravenöz immün globulin (IVIG), yüksek riskli çocuklarda RSV enfeksiyonlarının profilaksisi için 1996 yılında onaylanmıştır, ancak kullanımının yerini palivizumab almıştır.

Günümüzde RSV için aşı çalışmaları devam etmektedir. Şu an için FDA onayı alan tek aşı gebelikte kullanım için onay almış olan RSVpreF (Pfizer) aşısıdır(50). Prefüzyon F protein temelli ve mRNA temelli hazırlanmış 2 farklı aşı için güvenlik ve faz çalışmaları sürmektedir. Ad26.RSV.preF–RSV preF protein aşısının 65 yaş üzeri kişilerde alt solunum yolu

enfeksiyonunu önlediği gösterilmiştir ancak bu faz 2b çalışmasıdır(51). Yine mRNA-1345 aşısının da 60 yaş üzeri kişilerde alt solunum yolu enfeksiyonu gelişimini önlediği ve güvenli olarak değerlendirildiği yayınlanmıştır bu da yine faz 2-3 çalışmasıdır(52).

2.4.İnsan Metapnömovirüsü

İnsan metapnömovirüsü (iMPV), Pneumoviridae ailesinden Metapneumovirus cinsine ait segmentsiz tek sarmallı bir RNA virüsüdür (şekil 2). Metapneumovirus ailesinin bilinen tek üyesi avian pneumovirüs iken 2001 yılında van den Hoogen ve arkadaşları tarafından iMPV tanımlanmıştır(53). Toplam 9 yapısal proteini bulunmaktadır. Bu proteinlerden F proteini RSV'nin F proteinine benzer şekilde hem hücresel bağlanmaya hem de füzyona aracılık eder, G proteini de optimal enfektivitenin kazanılmasında rol oynar(54,55).

iMPV'nin kış mevsimi nedeniyle diğer viral ve bakteriyel solunum yolu patojenleriyle koenfeksiyonu %5 ile %60 arasında değişmektedir(56). İnfluenzaya benzer şekilde iMPV, *Streptococcus pneumoniae* gibi bakteriyel patojenlerle koenfeksiyona neden olabilmektedir(57,58). Hastanede yatan yetişkinlerle yapılan bir çalışmada, iMPV enfeksiyonu olan hastaların %39'unda eşlik eden bakteriyel enfeksiyon olduğu gösterilmiştir(59). İnfluenza'nın nöraminidaz aracılığı ile bakterilerin solunum epiteline yapışmasını kolaylaştırdığı bilinmektedir, iMPV replikasyonunun solunum yollarındaki pnömokok süperenfeksiyonunu arttırdığı düşünülmektedir. Buna ek olarak, iMPV, solunum yollarına nötrofil göçünü bozmaktadır(60,61).

Klinik bulgular RSV enfeksiyonuna benzerdir. Hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan hayatı tehdit eden pnömونيye kadar geniş bir klinik yelpazede karşımıza çıkabilir. Genellikle semptomatiktir. Kuluçka süresi net bilinmemektedir. Son yıllarda ensefalit, myokardit ve perikardit gibi komplikasyon gelişen olgular bildirilmiştir(62–64). Hasvold ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada iMPV ile hastaneye yatan 128 hastanın %55'inin yoğun bakım gereksinimi olmuş %48'i ARDS kriterlerini karşılamıştır. Bu hastalarda en sık eşlik eden komorbiditeler: solid organ nakli, konjestif kalp yetmezliği ve kronik akciğer hastalığı idi(65).

Klinik bulguların belirgin olmaması ve virüsün standart hücre kültürü teknikleriyle izolasyonunun zor olması nedeniyle virüs uzun yıllar tanımlanamadı. Şu anda dört tanı yöntemi kullanılmaktadır: viral kültür, immüno floresan testi (IFA), RT-PZR ve seroloji. Multipleks PZR altın standart olarak tanıda kullanılmaktadır.

Standart IVIG, nötralize edici iMPV antikorları içerir ve bu nedenle teorik olarak iMPV enfeksiyonunun tedavisi veya profilaksisi için yararlı olabilir(66). Ribavirin ve IVIG, doku kültüründe iMPV ve RSV'yi inhibe etmiş bu nedenle her iki virüs için antiviral etkinlik sağladıkları gözlenmiştir(67). İlk olarak İnfluenza için çalışmaları başlatılan ülkemizde pandemi döneminde Covid-19 tedavisinde kullanılan favipiravir (T-750), hayvan çalışmalarında i-MPV'ye karşı da etkili bulunmuştur(68). Henüz bir aşısı bulunmamaktadır.

2.5.Parainfluenza Virüsü

Parainfluenza virüsleri, Paramyxoviridae familyasına ait tek sarmallı, zarflı RNA virüsleridir. Parainfluenza 1 ve 3 Respirovirüs, 2 ve 4 ise Rubulavirüs cinsinin üyeleridir (şekil 2). Tip 4, A ve B olmak üzere 2 alt tipe sahiptir. İlk olarak 1950'li yıllarda çocuklarda tanımlanan bu 3 tip virüs, İnfluenza benzeri virüsler olarak bilinmekteyken, 1959 yılında dördüncü bir virüsün bulunması ile birlikte Parainfluenza adını almıştır(69). İnfluenza virüsleri gibi hemaglütinin ve nöraminidaz glikoproteinlerine sahiptir. Antijenik değişim İnfluenza A kadar olmasa da gösterilmiştir. Toplam altı viral proteini vardır: nükleokapsid proteini (NP), fosfoprotein (P), matriks proteini (M), füzyon glikoproteini (F), HN glikoproteini ve RNA polimeraz. Hemaglütinin ve F proteini antikorlar için temel hedef olan antijenik yapılarıdır(70,71). Bunlara ek olarak her tipin kendine özgü proteinleri bulunmaktadır. Parainfluenza tip 1, 2 ve 3'te bulunan C ve V proteinleri tip 1 interferonları baskılayarak hastalığın patogenezinde rol oynar(72,73).

Parainfluenza, alt ve üst solunum yolu epiteli olan siliyer epitel hücrelerini enfekte eder(74). Burun ve orofarinkste çoğalarak üst ve alt solunum yollarına yayılır. Patogeneizde, doğrudan virüsün etkisi yerine immün sistem aracılı hasar ön plandadır(75,76).

Erişkinlerin çoğunda ateş, burun akıntısı, öksürük ve boğaz ağrısı gibi diğer viral enfeksiyonlarda görülen şikayetler vardır. Genel olarak Parainfluenza tip 3 alt solunum yolu hastalığı ile Parainfluenza tip 4 daha hafif üst solunum yolu hastalığı ile ilişkilidir(77,78).

Bağışıklığı baskılanmış kişilerde, parainfluenza alt solunum yolu hastalığı ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Kemik iliği nakli yapılmış hastalarda üst solunum yolu tutulumu ile başlasa da %13'ünün alt solunum yolu enfeksiyonuna ilerlediğini gösteren çalışmalar mevcuttur(79,80). Özellikle yüksek doz steroid tedavisi, allojenik nakil, lenfopeni, greft versus host hastalığı ve pediatrik yaş gurubu alt solunum yolu enfeksiyonuna ilerleyiş açısından yüksek riskli bulunmuştur(81,82).

Tanıda altın standart, özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde daha yüksek duyarlılık gösterdiğinin kanıtlanması ile PZR testi olmuştur. Hücre kültürünün duyarlılığının daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Henüz onaylanmış bir hızlı antijen testi bulunmamaktadır(83,84).

Parainflueza'nın hemaglutinin ve F proteinine karşı oluşan antikorlar nötralize edici antikorlar olarak gözlenmiştir. Aşı çalışmaları da bu yanıt üzerinden tip 1, 2 ve 3 virüsün inaktive edilmiş formlarına yöneltilmiş olsa da henüz insanda koruma sağladığı gösterilen bir aşı bulunamamıştır. Tüm çalışmalarda hayvanlar üzerinde antikor yanıtı sağlandığı gösterilse de insanda etkin olduğu kanıtlanan bir aşı bulunamamıştır.

Kemik iliği nakli alıcılarında yapılan bir çalışmada hastayla doğrudan temas halinde olan tüm bireylerin cerrahi maske takmasının, nakil sonrası dönemde başta parainfluenza tip 3 olmak üzere tüm viral enfeksiyonlarında azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir(85). Korunma için maske takmak en etkili yol olarak görünmektedir.

2.6.Rhinovirüs

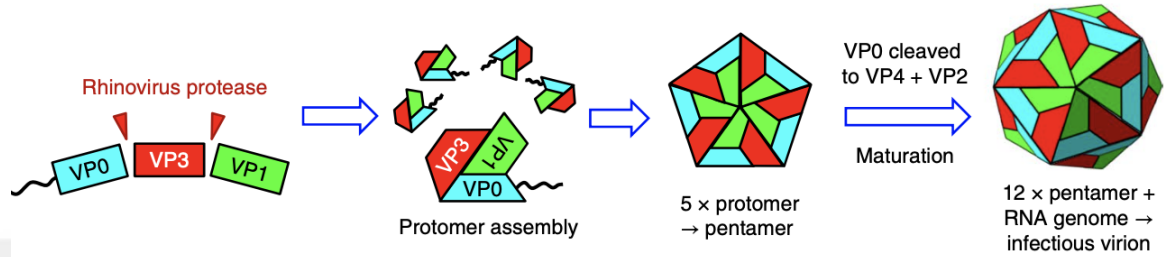
Soğuk algınlığı kavramı tarihte çok eski zamanlara dayanmaktadır. Geleneksel Çin tıbbı ve Roma kaynaklarına göre soğuk hava, rüzgar ve üşüme ile ilişkilendirilen hastalık olarak tanımlandığı düşünülmektedir(86). 19.yüzyıl kaşiflerinden olan Ebers tarafından yazılan papirüslerde, öksürük ve soğğun neden olduğu hastalıktan kurtulmayı sağlayan büyü tarifleri yer almaktadır.

Soğuk algınlığı ve virüsün izolasyonuna yönelik ilk bilimsel araştırmalar 20.yüzyılda başladı. Kruse ve arkadaşları, 1914 yılında soğuk algınlığı olan kişilerin burun salgıları ile başkalarını hasta edebildiğini ortaya koydu. Price ve Pelon ve arkadaşları enfekte kişilerden aldıkları nazofarengeal örnekleri rhesus maymun böbreği doku kültürüne ekerek Rhinovirüsü ilk kez izole etmişlerdir(80,81).

Rinovirüsler, Picarnoviridae ailesinin Enterovirüs cinsinin üyeleridir. VP1, VP2, VP3 ve VP4 olmak üzere dört viral proteinden oluşan kapsidli tek sarmallı RNA virüsleridir. A, B ve C olmak üzere 3 türe ayrılır. Sınıflandırma genom organizasyonuna, kapsid özelliklerine ve sekans korunmasına dayanmaktadır. Sınıflandırmada reseptör özgüllüğü de kullanılmıştır. Ana reseptör grubu, hücreleri enfekte etmek için hücreler arası yapışma molekülü 1'i (ICAM-1)

kullanan 88 serotipten oluşur. Minör reseptör grubu, düşük yoğunluklu lipoprotein ve ilgili proteinleri reseptör olarak kullanan 11 serotipten oluşur.

Virüsün protein alt birimlerine protomer adı verilir, protomerlerin 5 tanesi biraraya gelerek pentamerleri oluşturur, 12 pentamer virüsü oluşturur (Şekil 4)(89). Pentamerlerin her birinde ICAM-1 reseptörü için bağlanma bölgesi olan bir kanyon yer alır. Rhinovirüslere karşı oluşan nötralizan antikorlar kanyonun tabanındaki reseptör bölgesine bağlanır(90).



Şekil 4: Rhinovirüs'ün yapısı(89)

Rhinovirüslerin zarfları yoktur bu nedenle eter kloroform gibi çözücülere dirençlidir. Kapsidleri enterovirüslerinkine benzer. Çevresel yüzeylerde 24°C ila 34°C arasında günlerce canlı kalabilir. Rinovirüsler iyonik olmayan deterjanlara karşı dirençlidir ancak klor, iyot, hidrojen peroksit ve ozon gibi yaygın olarak kullanılan dezenfektanlara karşı duyarlıdır(91).

Rhinovirüs enfeksiyonları en sık çocukluk ve bebeklik döneminde görülür. ABD'de çocuklar arasında enfeksiyon sıklığı kişi başı 1,2-6 arasında iken yetişkinlerde kişi başı 0,75 olarak gösterilmiştir(92–94).

Rhinovirüs ile ilişkili ilk enfeksiyon burun mukozasında ve gözde oluşur. Çok düşük miktarlarda virüs ile dahi konjonktiva veya nazal mukozada enfeksiyon oluşabildiği gösterilmiştir(95). Enfeksiyon burun boşluğuna yayıldıktan sonra nazofarenkse ilerler. Temel tutulum bölgesi üst solunum yoludur. Üst solunum yolu tanımının içerisine nazofarenksten paranazal sinüslere ilerlemesi nedeniyle bu bölge de dahildir(96). Rhinovirüsler ideal olarak 33°C ila 35°C arası sıcaklıkta büyür. Bu neden önemlidir? Yapılan son çalışmalar, alt solunum yolunda hücre sıcaklıklarının 37°C'nin altında olduğunu göstermiştir. Bu nedenle Rhinovirüsler orta ve alt solunum yollarına yayılarak bu bölgede de enfeksiyona neden olabilirler(97).

Rhinovirüs enfeksiyonunun kişiden kişiye bulaşması doğrudan temas veya aerosol yoluyla gerçekleşir. Büyük parçacıklı aerosollerin yayılmada küçük aerosollere göre daha etkili

olduğu gösterilmiştir(91). Deneysel olarak oluşturulan enfeksiyonda en yüksek bulaşın, semptomların en yoğun olduğu dönemde, ellerde ve burunda virüs mevcutken ve burunda yüksek konsantrasyonda virüs mevcutken olduğu tespit edilmiştir(98). Bu bulguların da genellikle enfeksiyonun 2. veya 3.gününde daha yoğun olduğu gözlenmiştir.

Rhinovirüs enfeksiyonu olan kişilerde yapılan çalışmalarda temas ile bulaşın yayılmada ne kadar etkili olduğu net olarak gösterilememiştir(99,100). Enfekte kişiler burun mukozası veya konjonktivada bulunan virüsleri elleri aracılığıyla yayabilmektedir.

Rhinovirüs enfeksiyonu tipik bir soğuk algınlığı kliniğiyle ortaya çıkar. Yaklaşık 1-2 günlük bir kuluçka süresinden sonra boğaz ağrısı ile enfeksiyon başlar. Sonrasında baş ağrısı, halsizlik, hapşurma, ses kısıklığı ile seyrederek. Enfekte kişilerin %30'unda öksürük mevcuttur. Çocuklarda ateş daha sık görülür. Semptomlar 2-4 gün içerisinde zirve yaparken genellikle 7 gün içerisinde kendiliğinden kaybolur, vakaların dörtte birinde ise şikayetlerin 14 gün devam ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur(91,101).

Gwaltney ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tipik soğuk algınlığı olan kişilerde sinüs bilgisayar tomografisi ile görüntüleme yapılmış ve hastaların %87'sinde sinüste enfeksiyon ve inflamasyon belirtileri olduğu gösterilmiştir(101). Virüsün sinüslerden izole edildiği çalışmalar da göz önünde bulundurulursa, Rhinovirüs enfeksiyonunu, viral rinosinüzit olarak tanımlamak doğru olabilir(96,101).

Rhinovirüs ve alt solunum yolu enfeksiyonu ilişkisi henüz netleştirilememiştir. Bronşiolitli çocuklarda yapılan bir çalışmada, hastaneye yatan çocukların % 10'unda tek etken olarak RT-PZR ile Rhinovirüs tespit edilmiştir(102). Ancak pek çok çalışmada pnömoni veya bronşioliti olan hastalarda Rhinovirüs'e ek olarak farklı etkenler gösterilmiştir, bu nedenle bu hastalarda alt solunum yolu enfeksiyonu gelişiminde Rhinovirüs'ün etkisi net olarak gösterilememiştir(103–105). Sonuç olarak pek çok alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastada Rhinovirüs izole edilmiştir, bu nedenle potansiyel bir etiyolojik ajan olarak düşünülmesi daha akla yakın görülmektedir.

Rhinovirüs enfeksiyonu sonrası akut bakteriyel sinüzit, akut otitis media, astım ve kronik bronşit alevlenmesi gibi komplikasyonlar görülebilir.

RT-PZR, Rhinovirüs tanısında standartlaşmış tanı yöntemi haline gelmiştir. Antijen testlerinin duyarlılığı düşük olmakla birlikte kullanılabilir. Nötralizan antikor testleri de türe özgü olduğu için kullanımı ancak salgın esnasında mümkün olabilmektedir.

Rhinovirüs genellikle kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyona neden olduğu için, tedavilerin kullanımı maliyet, etki ve yan etki açısından tartışmalıdır. Şu an için en çok araştırılan pleconaril isimli antiviraldir. Bu ilaç, VP1 tarafından oluşturulan cepte Rhinovirüs kapsidine bağlanarak etki gösteren bir viral kapsid inhibitörüdür. Virüsün, hücre reseptörüne bağlanmasını, virüsün hücreye girişini ve viral RNA'nın hücre içi salınımını engeller. CYP3A4 üzerine olan etkileri nedeniyle ilaç etkileşimine sebep olur bu nedenle FDA onayı alamamıştır(106). Vapendavir ve Rupintrivir faz çalışmaları yürütülen diğer antiviral ajanlardır(107,108). Virüsün çeşitli antijenik değişimleri nedeniyle henüz enfeksiyon gelişimini engelleyen bir aşı keşfedilememiştir.

2.7. Adenovirüs

Adenovirüsler, ilk olarak 1953 yılında Rowe ve arkadaşları tarafından cerrahi olarak çıkarılmış adenoid doku örneklerinde sitopatik etkileri olan bir virüs olarak keşfedildi(109). İlerleyen yıllarda atipik pnömoni, akut solunum yetmezliği, keratokonjunktivit salgıları bu virüslerle ilişkilendirildi(110–112). İlerleyen yıllarda adenovirüslerin alt ve üst solunum yolu enfeksiyonu, keratokonjunktivit, gastroenterit, hemorajik sistit gibi pek çok klinik tabloya neden olduğu gösterildi.

Adenovirüsler zarfsız çift zincirli DNA virüsleridir. Kapsidi, hekson, penton ve lif adı verilen üç ana proteinden oluşur. Heksonlar nötralizan antikorların hedeflerini oluştururken, lifler hemaglutinasyondan sorumlu antijenik yapılardır.

Sürüngeilerden insanlara farklı canlı türlerinde 100'ün üzerinde Adenovirüs tipi tanımlanmıştır. İnsanlarda 50'nin üzerinde Adenovirüs tipinin enfeksiyona neden olduğu düşünülmektedir. Bu türler 6 ana alt gruba ayrılır (A-F harfleri ile). Kültürde hücre transformasyonuna neden olmaları ve hayvanlarda onkogenik özellik göstermeleri nedeni ile tümör oluşumuna sebep oldukları bilinmektedir. Ancak insanda henüz malign transformasyona sebep olan bir tür tanımlanmamıştır(113).

Alt gruplarına göre enfeksiyona sebep olduğu düşünülen Adenovirüslerin, C, E ve bazı B türleri solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkilidir. D türü virüsler oküler ve gastrointestinal enfeksiyonlara neden olabilir. A, F ve G virüs türleri yine gastrointestinal sistemi hedef alır.

Solunum yollarına damlacık ile bulaşan Adenovirüsler, fekal oral bulaşı da olduğu için solunum yollarında enfeksiyon bulguları geçtikten sonra dahi dışkı ile atılarak yayılımını sürdürür.

Tüm adenovirüs enfeksiyonlarının % 50'si klinik bulgu vermediği için epidemiyoloji hakkında sınırlı veri mevcuttur ancak bebeklik ve çocukluk döneminde genellikle bir Adenovirüs enfeksiyonu geçirildiği, çocukluk dönemindeki ateşli hastalıkların % 5 ila 10'unun Adenovirüs ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(114).

Klinik bulgu veren enfeksiyonları genellikle çocukluk çağında olmakla birlikte özellikle askeri birlikler gibi toplu yaşam alanlarında salgınlara sebep olabilir(115). Klinik sendrom ateş, boğaz ağrısı, öksürük, ses kısıklığı ve burun akıntısı ile karakterizedir. Alt solunum yollarına ilerleyerek pnömoniye sebep olabilir. Akciğer grafisinde viral pnömoni bulgusu olan bilateral buzlu cam alanları ile karakterizedir.

Adenovirüslerin erişkin dönemde önem arz ettiği grup kemik iliği ve solid organ alıcılarıdır. Bu gruplarda fırsatçı patojen olarak karşımıza çıkmaktadır. Mezerville ve arkadaşlarının pediatrik nakil ünitesinde yaptıkları bir çalışmada Adenovirüs enfeksiyonu olan hastaların, enfeksiyona yakalanma süresi nakil sonrasında 1,6 ay olarak bulunmuştur(116). Bu da bize enfeksiyonun reaktivasyon ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle özellikle kemik iliği alıcılarında, enfeksiyon donörde reaktivasyon veya nakledilen hücrelerden aktivasyon şeklinde ortaya çıkabilir. Adenovirüs enfeksiyonları nakilden sonraki ilk 100 gün içerisinde ortaya çıkarken Kojaghlanian ve arkadaşları ortalama 58.günde enfeksiyonun oluştuğunu ancak 333.güne kadar uzayabildiğini ortaya koymuşlardır. Lion ve arkadaşlarının pediatrik allojenik kök hücre alıcılarında yaptıkları bir çalışma, periferik kanda Adenovirüs PZR ile DNA'nın enfeksiyon gelişiminden 2 ile 3 hafta önce tespit edilebildiğini göstermiştir. Bu nedenle bazı merkezlerde nakil sonrası ilk 100 gün içinde rutin olarak PZR ile bazı virüslere ek olarak Adenovirüs DNA taraması yapılmaktadır.

Solid organ nakli alıcılarında Adenovirüs enfeksiyonu için birincil bölge nakil yapılan organ ve ilgili sistemdir. Örneğin karaciğer nakli yapılan hastalarda Adenovirüs hepatiti gözlenirken, akciğer nakli yapılmış hastalarda Adenovirüs pnömonisi riski bulunmaktadır.

Humar ve arkadaşlarının solid organ nakli alıcılarında yaptıkları bir epidemiyolojik çalışmada, hastaların %7'sinde kanda Adenovirüs DNA PZR ile saptanırken, hastaların yarısı asemptomatik seyretti(117).

Tanda PZR kullanılırken, virüs genellikle kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyon ile ilişkili olduğu için rutin tanı testi önerilmemektedir. Ancak salgın durumlarında veya bağışıklığı baskılanmış bireylerde şiddetli hastalık tablosunda tanı için test yapılması gerekli olabilir.

Adenovirüs için etkinliği kanıtlanmış ve onaylanmış bir antiviral tedavi bulunmamaktadır. Sidofovirin mortalite ve iyileşme üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcut ise de bunlar genellikle retrospektif ve gözlemsel çalışmalardır. İn vitro olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Sidofovirin oral lipozomal formu olan brincidofovir ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca vidarabin ve gansiklovirin in vitro olarak etkili olduğu gösterilmiştir ancak klinik deneyim yetersizdir.

2.8.İnsan Bocavirüsü

İnsan Bocavirüsü ilk olarak 2005 yılında İsveç'te solunum örnekleri havuzunda saklanan örneklerden PZR ile amplikasyon ve geniş sekanslamalar sonucu rastlantısal olarak keşfedilmiştir. Saptandığı 17 örnek, çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu sonucu alınmış alt solunum yolu örnekleri idi(118).

İnsan Bocavirüsü Parvoviridae virüs ailesinden tek sarmallı zarfsız bir DNA virüsüdür. Parvovirüs ailesindeki iki virüsten biridir, diğeri Parvovirüs B19'dur. Solunum örneklerinden izolasyonundan sonra dışkıdan 3 farklı insan Bocavirüsü daha izole edilmiştir. Bu 4 virüsten 1 numaralı olan solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili iken, diğer virüsler(2,3,4) gastrointestinal sistem enfeksiyonuna neden olmaktadır(119,120).

Seroepidemioloji çalışmaları Bocavirüslerin erken çocukluk döneminde yaygın bir etken olduğunu ve antikorların çoğunun yaşamın ilk 4 yılında kazanıldığını göstermektedir(121).

Çoğunlukla bağışıklığı baskılanmış kişilerde üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu olarak klinik önem arz etmektedir. Diğer solunum virüsleri gibi genelde kış aylarında görülür ancak yılın tüm zamanında da devam edebilir. Farklı etkenlerle koenfeksiyon şeklinde klinik bulgu vermektedir. Spesifik bir klinik bulgusu yoktur.

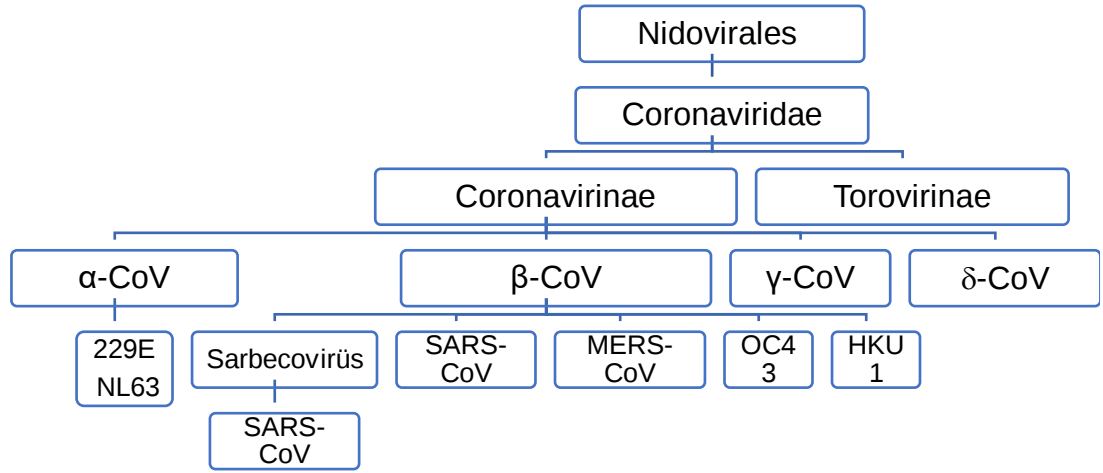
Tanıda dışkıda ve kanda PZR ile gösterilebilir ancak unutulmamalıdır enfeksiyon iyileştikten sonra dışkı ile uzun süre viral saçılım devam etmektedir. Spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır.

2.9.İnsan Coronavirüsleri

Coronavirüsler (CoV), memelileri ve kuşları enfekte eden ve çok çeşitli hastalıklara neden olan büyük bir virüs grubudur. Bu virüslerin insanlarda neden olduğu hastalıklar, soğuk algınlığına benzer bir klinik seyir izlemekte ve ciddi sağlık sorunlarına yol açmamaktadır. MERS-CoV ile başlayan, SARS-CoV-1 ile devam eden ve en son SARS-CoV-2 (COVID-19) ile pandemiye sebep olan türler ise akut solunum yetmezliği ile nedeniyle ölümle sonuçlanan klinik tutulumlara neden olabilmektedir.

Tyrrell ve Bynoe 1965 yılında, soğuk algınlığı olan çocukların solunum yollarından elde edilen bir virüsü kültürde gösterdiler. Bronşit olmuş tavuklardan alınan örneklerde ve organ kültürlerinde virüs tekrar gösterildi (122). Aynı zamanda soğuk algınlığı olan tıp öğrencilerinden alınan örneklerin doku kültüründe gösterilmesi ile aynı etken olduğu kararlaştırılarak virüse 229E adı verildi. McIntosh ve arkadaşları, OC43 (organ kültürü için OC) adı verilen bronşit benzeri kliniğe sebep olan virüsün trakeal örnek kültürlerinden izole edildiğini bildirdiler(123). Daha sonra 2003 yılında SARS-CoV, 2004 yılında NL63, 2005 yılında HKU1, 2012 yılında MERS-CoV ve 2019 yılında da COVID-19 olarak yeni tipler tanımlanmıştır.

Nidovirales takımındaki Coronaviridae ailesi Coronavirinae ve Torovirinae adında iki alt aileye ayrılmaktadır. Genetik ve antijenik kriterlere göre Coronavirinae dört gruba ayrılmıştır: alfa-koronavirüs (α -CoV), beta-koronavirüs (β -CoV), gamma-koronavirüs (γ -CoV) ve delta-koronavirüs (δ -CoV)(Şekil 5).



Şekil 5: İnsan Koronavirüslerinin Sınıflandırılması

Coronavirüsler zarflı RNA virüsleridir. Söz konusu zarf lipid yapıdadır. Bu virüsler S (spike-glikoprotein), E (Zarf), M (Membran) ve N (Nükleokapsid) gibi yapısal proteinlere sahiptir. Coronavirüs isminin kaynağı olan taç şekli S spike-glikoproteinlerden oluşmaktadır. Nükleokapsid, nükleik asit genomunu (RNA veya DNA) ve kapsid adı verilen protein yapılı koruyucu bir kılıfı içerir(124). Uzunluğu 26 ila 32 kilobaz (kb) arasında değişen genom boyutlarıyla CoV'ler, RNA virüsleri içinde en büyük genoma sahip olan virüslerdir

S proteini, virüsün konakçı hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanmasına aracılık eder ve sonuçta füzyon ve ardından viral giriş sağlanır. M proteini en bol bulunan proteindir ve viral zarfın şeklini tanımlar. E proteini, yapısal proteinlerin en küçüğüdür ve tomurcuklanmada rol alır. N proteini, RNA genomuna bağlanan tek proteindir ve aynı zamanda viral birleşme ve tomurcuklanmada da rol oynar.

Virüsün insanlarda ortaya çıkmasını kolaylaştıran bir ara konağın olasılığı, misk kedilerinin SARS-CoV'lar için ara konakçı görevi görmesi ve tek hörgüçlü develerin MERS-CoV için ara konak görevi görmesi ile gösterilmiştir. İnsandan insana bulaşma öncelikle solunum damlacıklarının yakın teması, enfekte kişilerle doğrudan temas veya kontamine nesneler ve yüzeylerle temas yoluyla gerçekleşir.

Toplum kaynaklı solunum yolu enfeksiyonuna neden olan türler: 229E, OC43, NL63, HKU1'dir. 229E silli olmayan epitelde çoğalırken diğerleri silli epitelde çoğalırlar. Doğrudan hücre dejenerasyonu yaptıkları gibi, kemokinler ve sitokinler de patogeneizde rol oynar ve Rhinovirüs benzeri bir klinik oluşur. Kuluçka süresi 2 gündür. Çocukluk çağında daha sıktır. Kış ve ilkbahar aylarında görülür.

Tüm suşların tüm yaş gruplarında grip benzeri hastalığa, pnömoniye, astım alevlenmesine neden olabildiği bilinmektedir. Asemptomatik de seyredebilir. Tüm suşlar ağır hastalık tablosuna da neden olabilir. OC43'ün yaşlılarda 229E'den daha patojenik olduğuna dair klinik çalışmalar mevcuttur(125). SARS-CoV-1, daha uzun süren bir kuluçka ile karşımıza çıkabilir. Hızla öksürük ve nefes darlığı gelişir ve pnömoninin radyolojik bulguları görülebilir(126). Kreatinin kinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH) ve karaciğer fonksiyon testleri çoğunlukla yükselmiştir.

Her ne kadar CoV'leri doku kültüründe çoğaltılabilse ve hem OC43 hem de 229E için antijen tespit sistemleri geliştirilmiş olsa da CoV solunum yolu enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı en iyi şekilde moleküler yöntemlerle gerçekleştirilir.

COVID-19 pandemisinde pek çok ilaç denemesi gerçekleştirilmiştir bazı antiviral tedavilerin etkin olduğu bulunmuştur. Ancak toplum kaynaklı koronavirüs enfeksiyonlarında ayrıca MERS ve SARS-CoV-1'de onaylanmış bir antiviral tedavi yoktur. Yine SARS-CoV-2 için pek çok aşı geliştirilmiş olsa da diğer koronavirüsler için onaylanmış veya etkili bulunmuş bir aşı yoktur.

2.10. Virüsler ve Tromboemboli

Venöz tromboembolizm (VTE), hem pulmoner embolizmi (PE) hem de derin venöz trombozunu (DVT) içeren ortak bir terimdir. Yıllık insidansı, yaklaşık 1000 kişi başına 2-3 şeklinde bildirilmiştir(127). VTE, kardiyovasküler bir hastalıktır ancak sadece kardiyovasküler sistemi ilgilendiren bir hastalık değil aynı zamanda çeşitli enfeksiyonlar sonucu ortaya çıkan bir komplikasyondur.

VTE gelişimi hiperkoagülasyon ve yüksek trombin ekskresyonu ile ilişkilidir. Patogeneizde klasik Virchow triadı olarak bilinen süreçler rol almaktadır: Staz, hiperkoagülasyon, endotel hasarı. Ancak etiyolojide rol aldığı gösterilmiş pek çok hastalığın bu triadı nasıl etkilediği daha karmaşıktır. Genetik yatkınlık, immobilizasyon, ameliyat,

hamilelik, oral kontraseptifler ve maliniteler dahil olmak üzere VTE'nin birçok risk faktörü iyi bilinmektedir(128). Ancak hiçbir risk faktörü olmadan da VTE gelişen olgular mevcuttur. Akut enfeksiyonların artmış VTE riski ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır.

Viral enfeksiyonların, yaratmış olduğu inflamasyon ile venöz damar duvarlarında ortaya çıkan birtakım değişiklikler sonucu VTE meydana gelmektedir. Bu zamana kadar HIV, Sitomegalovirüs(CMV), Ebstein Barr Virüsü(EBV), İnfluenza ve Covid-19 ile ilişkili VTE olguları bildirilmiştir(129–131). Viral enfeksiyonlarda farklı teorilerle bu komplikasyon açıklanmaya çalışılmıştır. Genel görüş endotel inflamasyonu ve kontrolsüz viral replikasyona bağlı olan hasar sonucunda oluştuğu yönündedir. EBV tarafından üretilen proinflamatuvar sitokinlerin, Covid-19, EBV ve CMV'nin endotelde enfeksiyona neden olması, Covid-19 ve CMV'nin von Willebrand faktör seviyelerini arttırması, İnfluenza pnömonisinde protein C'nin azalması tromboza yatkınlık oluşturan olası diğer süreçlerdir(130–134).

Akut enfeksiyonlarda akut inflamasyonun varlığı, sıklıkla prokoagülan yolların aktivasyonu ve antikoagülan yolların inhibisyonu ile karakterize olan bir prokoagülan durum yaratır. Bu prokoagülan yol aktivasyonu yalnızca şiddetli enfeksiyonda değil, aynı zamanda hafif enfeksiyonda da olabilir(135). İnterlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi proinflamatuvar sitokinler, vasküler endotelin antikoagülan rolünü prokoagülan bir rol ile değiştirebilirler. Bu sitokinler, endotelyal doku faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (Pai1) ekspresyonunu uyarırken, doku plazminojen aktivatörünün (tPa) ekspresyonunu inhibe ederek trombolitik aktiviteyi azaltır. Önemli bir antikoagülan protein olan trombomodulinin vasküler endotel tarafından ekspresyonu da proinflamatuvar sitokinler tarafından azaltılır(136).

Bağışıklık sisteminin ana yollarından biri olan kompleman sistemi, hemostazın başrollerinden olan koagülasyon sistemi ile sıkı bir etkileşim içindedir(137). Büyük bir travma sonrasında bazı enzimatik olaylar fibrin birikimine ve buna sekonder fibrinolizle sonuçlanır. Bu da sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) neden olur(138). Koagülasyon/kompleman sisteminin etkileşimine bir örnek; Faktör XIIa, C1q aktivasyonu ile kompleman sistemini aktive ederken, aynı zamanda koagülasyon sisteminin de önemli bir parçasıdır. C1q esteraz inhibitörü, kompleman sistemi inhibe ettiği gibi, kallikrein ve Faktör XIIa üzerinden koagülasyon sistemini de inhibe eder. Kompleman sistemine yanıt olarak inflamatuvar bölgelerde trombin üretilir, bu da inflamasyon esnasında trombozu önlemek için bir aktivatör rolü oynar. Kompleman aktivasyon ürünü olan C5a, insan endotel hücrelerinden doku faktörü salınımı indükleyerek pıhtılaşma yolunu aktive eder. Tüm bu etkileşimler

sonucunda da inflamasyon nedenlerinden biri olan virüsler, adeta bir travma gibi SIRS'a ve ikinci olarak pıhtılaşma sistem aktivasyonuna neden olabilirler (139,140).

İnflamasyon ve trombin etkileşimi içerisinde, trombin reseptörü olarak tanımlanan proteazla aktive olan reseptörler (PAR) gösterilmiştir. Bu reseptörlerin ilk olarak, trombosit aktivasyonu ve pıhtılaşma kaskadınının aktivasyonundaki rolleri tanımlanmıştır(141). İlerleyen çalışmalarla PAR1'in Herpes virüsü, İnfluenza, Cocksackievirus, Dang virüsü ve iMPV patogenezinde yer aldığı anlaşılmıştır(142–145). İnfluenzayla ilgili olarak Khoufache ve arkadaşları PAR1'in akciğerlerdeki zararlı inflamatuvar tepkiye katkıda bulunduğunu ve virüsün patogenezinin arttırdığını bildirdi(146). Buna karşılık Antoniak ve arkadaşları, PAR1'in İnfluenza virüsü enfeksiyonuna karşı bağışıklık tepkisini arttırdığını ve dolayısıyla virüs replikasyonunu inhibe ettiğini gösterdi(147). Bu veriler ışığında, trombin reseptörü olan PAR1 üzerinden antiviral çalışmaları yürütülmektedir.

Birçok çalışmada HIV enfeksiyonunun protrombotik olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar eşlik eden fırsatçı enfeksiyonlar, maliniteler, ilaçlar ve damar içi ilaç bağımlılığı HIV ile ilişkili oluşan VTE riskini arttırsa da, Rasmussen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada damar içi ilaç bağımlısı olan HIV ile yaşayan bireylerde 5 yıllık VTE riski %8 iken, ilaç bağımlısı olmayanlarda %0,3 olarak bulunmuştur(148). Bu da tek başına HIV enfeksiyonunun da artmış VTE riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Risk faktörlerine bakıldığında, düşük CD4 düzeyi, yüksek viral yük düzeyi, antiretroviral tedavi sonrası bağışıklığın yeniden yapılması sendromunun (BYYS) ortaya çıkması, eşlik eden fırsatçı enfeksiyon tanısıdır(149–152).

CMV enfeksiyonu ve VTE arasında bir ilişki olabileceği fikri ilk olarak 1974 yılında Vorlicky ve arkadaşları tarafından bir olgu sunumu ile öne atılmıştır(153). Paran ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları bir araştırmada CMV IgM pozitif bireyler arasında 1000 kişi başına düşen VTE insidans oranı 3,06 iken seronegatif kişilerde bu 1,36 olarak bulunmuştur(154). Bunun sonucunda akut CMV enfeksiyonunun artmış VTE riski ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. Atzmony ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise akut CMV enfeksiyonunun hem arteriyel hem venöz tromboz riskini arttırdığı gösterilmiştir(155).

Pulmoner tromboembolinin hızlı tanısı ve uygun tedavisi mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır. Tanısında en önemli noktalardan biri klinik olarak şüphelenilen olguların öykü ve fizik muayene bulgularının uygun şekilde detaylandırılmasıdır. Şüphelenilen olgularda radyolojik görüntülemelerle tanı desteklenir. Son yıllarda, anjiyografinin maliyetli ve invaziv

olduğu göz önüne alındığında, PE için invaziv olmayan ve uygun maliyetli tanı stratejilerinin geliştirilmesine yönelik kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. Riskli görülen olgularda bilgisayarlı tomografi ve serum D-dimer düzeyleri ile klinik desteklenir ve tanı konur(128). Klinik destekleyiciliği ve gereksiz tetkik isteminden kaçınılması amacıyla geliştirilmiş klinik öngörü skorlamaları mevcuttur. Bunlardan biri Well skorlaması diğeri Geneva skorlamasıdır(156,157).

Wells skorlaması basitleştirilmiş ve klasik skorlama olarak iki çeşittir(158). Klasik Wells skorlamasında 0 ve 1 puan düşük risk, 2-6 puan arası orta risk, 7 puan ve üstü ise yüksek risk olarak değerlendirilmektedir. İkinci basamak olarak 0-4 puan arası olası değil, 5 ve üzeri ise olası olarak yorumlanır. Basitleştirilmiş şeklinde 0 ve 1 puan olası değil, 2 ve üzeri olası pulmoner emboli olarak değerlendirilmektedir(156,158). Skorlama sistemi parametreleri Tablo x'te sunulmuştur.

Tablo 3: Wells skorlama sistemi

	Puanlama	
	Klasik	Basitleştirilmiş
Geçirilmiş DVT/PE	1,5	1
Kalp hızı >100/dk	1,5	1
Son 30 gün içerisinde cerrahi/immobilizasyon öyküsü	1,5	1
Hemoptizi	1	1
Aktif kanser	1	1
DVT klinik bulguları	3	1
PE dışı tanıya yönelik klinik bulgu olmaması	3	1

Geneva skorlama sistemi ise Avrupa'da 3 ayrı merkezin dahil olduğu bir çalışma ile oluşturulmuştur(157). Wells skorlamasında olduğu gibi klasik ve basitleştirilmiş şekli mevcuttur(157,159). Klasik Geneva skorlamasında, 0-3 puan arası düşük risk, 4-10 puan arası orta risk, 11 puan ve üstü ise yüksek risk olarak sınıflandırılır, ikinci basamakta 0-5 puan PE olası değil 6 ve üzerinde ise PE olası olarak değerlendirilir. Basitleştirilmiş skorlamada 0-1

düşük, 2-4 orta, 5 ve üzeri puan yüksek risk iken, ikinci basamakta 0-2 olası değil, 3 puan ve üzeri olası olarak değerlendirilmektedir. Skorlama sisteminin detayları tablo x'te sunulmuştur.

Tablo 4: Geneva skorlama sistemi

	Puanlama	
	Klasik	Basitleştirilmiş
Geçirilmiş PE/DVT	3	1
Kalp hızı		
75-94/dk	3	1
>94/dk	5	2
Son 1 ay içerisinde cerrahi veya fraktür		1
Hemoptizi	2	1
Aktif kanser	2	1
Tek taraflı alt ekstremitte ağrısı	3	1
Alt ekstremitte muayenesinde ağrı ve ödem	4	1
Yaş >65	1	1

İki öngörü skoru da klinikte benzer sonuçlar vermektedir. Bu skorlamaların 2 aşamalı olarak değerlendirilmesinden sonra 3.aşama olarak D-dimer ile kombinasyonu en sağlıklı sonuca ulaştırmaktadır. Ancak genel olarak ayaktan hastalarda Geneva, yatan hastalarda Wells skorunun daha iyi kullanıldığı düşünülmektedir(160).

D-dimer, koagülasyon sistemi aktifleştince yıkıma uğrayan fibrinlerden ortaya çıkan bir yıkım ürünüdür. D-dimer düzeyinin, skorlama sistemleri ile birlikte pulmoner tromboemboli tanısında kullanımına yönelik yapılmış bir çalışmada, düşük orta riskli, pulmoner emboli olası olmayan hasta grubunda negatif D-dimer düzeyinin iyi bir prediktif değer oluşturduğu sonucuna varılmıştır(161). Ancak D-dimer düzeyinin enfeksiyon, malinite, kronik böbrek yetmezliği gibi durumlarda da yükseldiği bilinmektedir, bu nedenle yüksekliğinin tek başına değerlendirilmesi doğru bir pozitif prediktif sonuç vermeyecektir.

Clayton ve arkadaşlarının 2008 yılında sağlık veri tabanı üzerinden yaptıkları bir çalışmada, viral solunum yolu enfeksiyonunun hem myokard infarktüsü(MI) hem de inme riskini arttırdığı gözlenmiştir(162). Bu riskin özellikle enfeksiyondan sonraki ilk 7 günde gözlemlendiği belirtilmiştir. İlginç olarak MI ve inme için diğer risk faktörlerini taşıyan kişilerde enfeksiyonun daha az risk oluşturduğu gösterilmiştir. Smeeth ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları çalışmada da solunum yolu enfeksiyonu ile MI ve inme ilişkilendirilmiş ancak aşı ile bu komplikasyonlar arasında bir korelasyon gözlenmemiştir(163). İnfluenza aşısı ve beyin infarktına yönelik yapılmış bir çalışmada ise, İnfluenza aşısı olmuş hasta grubu ile aşılanmamış kontrol grubu karşılaştırılmış, aşılanan grupta daha az infarkta rastlanmıştır(164).

Pandemi döneminde çok yüksek sayıda vaka ile aynı anda karşılaşılması nedeniyle Covid-19 ve VTE ilişkisinin patogenezi ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Virüs, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE-II) bağlanarak hücre içine girer, renin anjiyotensin aldosteron sistemini aktive ederek, trombosit adezyonu ve agregasyonunu artırır. Ayrıca kompleman aktivasyonu ile endotel hasarı buna sekonder inflamasyon ve mikrotrombolitik yolak aktivasyonu meydana gelir. Covid-19 patofizyolojisi, şiddetli inflamatuvar durum ve artmış pıhtılaşma ile birlikte tromboinflamasyon olarak tanımlanabilmektedir(165).

Covid-19 enfeksiyonunda artmış VTE riskinden bahsedilse de Eylül 2020'de Mei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Covid-19 ile hastaneye yatan hastalarda VTE insidansı %2 olarak tanımlanırken, toplum kaynaklı pnömoni ile hastaneye yatan hastalarda bu oran %3,6 olarak bulundu. Bu sonuç pandemi döneminde yapılmış Covid-19 ve VTE çalışmaları ile çelişen bir sonuç olarak değerlendirilmiş, Covid-19'un kendine özgü riski olmadan pnömonide VTE riskinin yüksek olduğu vurgulanmıştır (166).

Covid-19 hastalarında yapılan bir otopsi çalışmasında, 12 hastanın 7'sinde DVT saptanırken, 4 hastada ölüm nedeni pulmoner tromboemboli olarak gösterildi(167). Ackermann ve arkadaşlarının yaptığı farklı bir otopsi çalışmasında 7 Covid-19 ve 7 H1N1 nedeniyle ARDS gelişmiş ve kaybedilmiş hastanın akciğer dokularının histopatolojileri karşılaştırılmış, Covid-19 grubunda 9 kat artmış alveolar kılcal mikrotrombüse rastlanmıştır(144).

İnme, büyük ölçüde ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara, hipertansiyon, atrial fibrilasyon, diyabet, hiperkolesterolemi, obezite, sedanter yaşam ile ilişkili olarak ortaya çıktığı düşünülen bir sağlık sorunudur. Ancak özellikle 45 yaş altı genç erişkinler ve çocukluk döneminde ortaya çıkmasına sebep olabilecek risk faktörleri net değildir. İnme olgularının kış aylarında sayısının

arttığını gösteren çalışmaların ortaya çıkması akut ve kronik enfeksiyonların bir risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür(168,169). Freud 19.yüzyılın sonlarında çocukluk döneminde meydana gelen serebral inmeleri araştırmış ve enfeksiyon ile ilişkili olabileceğine yönelik teoriler sunmuştur.

Serebral venöz tromboz ise sıklıkla genç kadınlarda ortaya çıkar. Bunun özellikle oral kontraseptif, gebelik, postpartum dönem ve hormon replasman tedavileri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Buna ek olarak obezite, malinite, Protein C ve protein S eksikliği, faktör V Leiden ve protrombin G20210A polimorfizmi gibi genetik trombofililer risk faktör olarak tanımlanmıştır(170). Baş boyun enfeksiyonları ve Covid-19 da kolaylaştırıcı faktör olarak yer almaktadır(170,171).

Macko ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında, inme hastalarında aktif protein C seviyesinin inme sonrası azaldığı, en çok azalan hastaların ise inme öncesi enfeksiyonu olan hastalar olduğu gösterildi(172). Hepimizin bildiği gibi protein C, önemli bir antikoagülan protein sisteminin parçasıdır.

Grau ve arkadaşlarının enfeksiyonlar ve inme riskine yönelik yapmış oldukları bir derlemede, akut ve kronik enfeksiyonların inme için risk faktörü olduğu, enfeksiyonları önleyici aşı gibi terapötik müdahalelerin aynı zamanda inme riskini de azaltacağı vurgulanmıştır(173).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Viroloji-Seroloji laboratuvarında solunum yolu örneklerinde PZR ile gösterilmiş Covid-19 dışı viral enfeksiyonu olan hastalarda tromboembolik olay varlığı ve koagülasyon parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada, 1 Ocak 2018 ile 8 Ocak 2024 tarihleri arasında solunum örneğinde PZR ile etken saptanan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tromboembolik olay varlığına göre hastalar iki gruba ayrılmış, risk faktörleri ve biyokimyasal belirteçler karşılaştırılmıştır.

Dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak

- Solunum yolu örneğinde PZR ile solunum yolu enfeksiyonuna neden olan Covid-19 dışı virüs saptanmış olması
 - Covid-19 enfeksiyonu ile birlikte farklı bir virüs saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.
 - Solunum yolu örneği tanımına boğaz sürüntüsü, burun sürüntüsü, nazofarengeal sürüntü, balgam, derin trakeal aspirat, bronkoskopik aspirasyon materyali, bronkoalveolar lavaj materyali dahil edilmiştir.
- Elektronik hasta dosyasında biyokimyasal olarak koagülasyon parametrelerinin en az birinin mevcut olması
 - Koagülasyon parametreleri: aktif parsiyel tromboplastin testi (aPTZ), süre ve aktivite olarak protombin zamanı testi (PTT), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), D-dimer, fibrinojen olarak tanımlanmıştır.

Dışlama kriterleri:

- Sadece Covid-19 enfeksiyonunun bulunması
- Elektronik hasta dosyasına erişilememesi
- Koagülasyon parametrelerinin tetkik edilmemesi

Çalışmaya dahil edilen hastalarda bakılan parametreler;

- Sosyodemografik veriler (yaş, cinsiyet)
- Hastanede yatış durumları (yoğun bakım, servis, ayaktan takip) ve yatış süreleri
- Kronik hastalıklar, immünsupresyon durumları (kemoterapi, kemik iliği nakli, malinite tanısı gibi)
- Saptanan viral etkenin adı, çalışılan kitin ismi, virüsün PZR ile saptanma tarihi
- Gönderilen örnek sayısı ve pozitiflik oranı
- Klinik bulgular (ateş, solunum sayısı, nabız, kan oksijen satürasyonu)
- Covid-19 enfeksiyon varlığı
- Viral enfeksiyon tanısı öncesi ve sonrası bakteriyel pnömoni varlığı
- Radyolojik görüntüleme bulguları
- Emboli ve tromboz varlığı
- Pulmoner emboli hastalarında Wells ve Geneva Skorları
- Antiviral tedavi, steroid tedavisi ve intravenöz immunglobulin tedavisi (IVIG) alma durumları

- Antibiyotik kullanım durumu
- Biyokimyasal parametreler
- Sağkalım durumu (3, 7,14,21,30. gün, 3, 6, 12.ayda mortalite oranı)

Çalışma kapsamında değerlendirmeye alınan solunum örneklerinin tümü multipleks real time-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile etken saptanan hastalara aitti. Temmuz 2023'e kadar olan süreçte kullanılan PZR testleri, Rotor-Gene Q 2plex Priority Package Plus (Qiagen) cihazı ile, Temmuz 2023 sonrasında ise CFX96 Touch-Real Time PCR Detection System (Biorad) cihazı ile çalışılmıştır.

Ocak 2018-Nisan 2021 tarihleri arasında kullanılan Fast Track Diagnostics Respiratory Pathogens 21 Assay (Qiagen, Hilden, Almanya) kiti ile toplam 21 farklı etkene yönelik tanı imkanı mevcuttu. Viral etkenler; İnfluenza A, İnfluenza A H1N1, İnfluenza B, RSV A ve B, Parazinfluenza tip 1, 2, 3 ve 4, Koronavirüs 229E, HKU1, NL63 ve OC43, Rhinovirüs, insan Metapnömonvirüsü, Adenovirüs, Bocavirüs idi.

Nisan 2021-Temmuz 2023 tarihleri arasında FTD™ Respiratory Pathogens 21 Assay (Siemens Healthineers, Erlangen, Almanya) kiti ile toplam 21 farklı etkene yönelik tanı imkanı mevcuttu. Viral etkenler; İnfluenza A, İnfluenza A H1N1, İnfluenza B, RSV A ve B, Parazinfluenza tip 1, 2, 3 ve 4, Koronavirüs 229E, HKU1, NL63 ve OC43, Rhinovirüs, insan Metapnömonvirüsü, Adenovirüs, Bocavirüs idi.

Temmuz 2023-Aralık 2023 tarihleri arasında Bio-Speedy® Solunum ID-1 Kit (Bioksen, İstanbul, Türkiye) kiti ile toplam 6 farklı etkene yönelik tanı imkanı mevcuttu. Bu etkenler; İnfluenza A ve B, RSV, SARS-CoV-2, Adenovirüs ve Rhinovirüs idi.

3.1.ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 29.08.2023 tarih ve E-99166796-050.06.04-1430738 sayılı karar ile onaylanmıştır

3.2.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verileri analizi SPSS 26 programı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel araştırma, normallik testleri ve örnek çapı göz önünde bulundurularak araştırıldı. Bu değişkenlerin ve tüm alt gruplarında "Normal Dağılım" koşulları sağlamadığı görüldü ve bağımsız grupların karşılaştırmalarında non-parametrik yöntem olan "Mann-

Whitney U" testi kullanıldı. Sebep-sonuç ilişkili olan değişkenlerde ROC analizi yapıldı, youden indeksine göre en uygun kesim değeri belirlendi ve diagostik değerleri *Sensivite* ve *spesivite*leri hesaplandı. Bu kesim değerlere göre dikotom değişkenler oluşturuldu.

Kategorik bağımsız değişkenler çapraz tablolar ile frekans ve yüzdeler halinde sunuldu, dağılımları "Chi-Square" ve "Fisher's Exact Test" yöntemleri ile karşılaştırıldı, univariate ODDS oranı (OR) hesaplandı. $p < 0,200$ olan ve bağımsız etkileri olan değişkenler seçilerek Multivariate "Logistic Regression" analizine bağımsız değişkenler olarak dahil edildi ve Backward Stepwise (Wald) yöntemi ile Multivariate ODDS oranları hesaplandı. Tüm istatistiksel karşılaştırma testlerinde birinci tip hata payı $\alpha:0,05$ olarak belirlendi ve çift kuyruklu olarak test edildi.

4. BULGULAR

Çalışma için Ocak 2018-Aralık 2023 tarihleri arasında Mikrobiyoloji-Viroloji Laboratuvarına gönderilen ve solunum örneğinde PZR ile Covid-19 dışı viral etken saptanan 1180 olgunun yaş, etken ve biyokimyasal parametreleri elektronik hasta dosyalarından tarandı. En az bir koagülasyon parametresine bakılmış, 18 yaş üstü ve PZR ile Covid-19 dışı viral etken tespit edilen 511 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 511 hastada ortalama yaş $52,55 \pm 18,12$ (en küçük:18 en büyük:92) idi. Hastaların 270(%52,8)'i kadın, 241 (%47,2)'i erkekti.

Değerlendirmeye alınan 511 hastanın 68(%13,30)'i ayaktan takip edilen hasta iken, 443(%86,70)'ü yatan hasta idi. Yatan hastaların 192 (%43,34)'si, 72 saatten daha kısa süredir hastanede yatan hastalardı. Yatan hastaların 136'sı yoğun bakımda izlenirken, bu hastaların 87'si viral enfeksiyon tanısı öncesinde yoğun bakım yatışı olan hastalardı. Servis izleminde olan 49(%9,58) hasta ise viral enfeksiyon tanısı sonrası yoğun bakım izlemine alındı.

Yatan hastalar içinde 105 hasta ile en çok olgu İç Hastalıkları kliniğinde saptandı. Ayaktan hastalarda ise 19 hasta ile en sık Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinde tanı konduğu görüldü(Tablo 5 ve 6).

Tablo 5: Yatan Hastaların Kliniklere Göre Dağılımı

Yatan Hasta Klinik Adı	Hasta Sayısı	%
İç Hastalıkları	105	20,5
Göğüs Hastalıkları	85	16,6
Enfeksiyon Hastalıkları	48	9,3
Kadın Has ve Doğum	30	5,8
Gastroenteroloji	26	5,0
Organ Nakli	25	4,8
Nöroloji	20	3,9
Genel Cerrahi	13	2,5
Kardiyoloji	12	2,3
Diğer	79	15,4
Toplam	443	86,7

Tablo 6: Ayaktan Başvuran Hastaların Dağılımı

Poliklinik Adı	Hasta Sayısı	Yüzde
Enfeksiyon Hastalıkları	24	4,6
Acil Servis	15	2,9
Organ Nakli	5	0,9
Diğer	24	4,6
Toplam	68	13,3

4.1.Komorbiditeler

En sık rastlanan komorbiditenin malinite olduğu (159 %3,1) onu 158 (%30,91) hastada görülen hipertansiyonun izlediği saptandı (Tablo 7). Hematolojik malinitesi olan hasta sayısı 87 (%17,02), solid organ malignitesi olan hasta sayısı 72 (%14,09) idi (Tablo 8). Kemoterapi öyküsü olan hasta sayısı 103 (20,15%) idi. Solid organ nakilli 43 (%8,41) hasta mevcut olup, 41(%8,02) hastaya kemik iliği nakli yapılmıştı.

Tablo 7: Komorbiditeler ve Dağılımı

Komorbidite	Hasta Sayısı	%
Hipertansiyon	158	30,9
Diyabetes Mellitus	99	19,4
Kronik Akciğer Hastalığı	60	11,7
Romatolojik Hastalık	52	10,2
Koroner Arter Hastalığı	46	9,0
Solid Organ Nakli	43	8,4
Nörolojik Hastalık	40	7,8
Konjestif Kalp Yetmezliği	35	6,8

Tablo 8: Maliniteler ve Dağılımı

Malinite Adı	Hasta Sayısı	%
Solid Organ Malinitesi	72	14,0
Gastrointestinal Kanser*	16	3,1
Akciğer Kanseri	13	2,5
Hepatosellüler Karsinom	7	1,4
Meme Kanseri	5	0,9
Jinekolojik Kanser**	4	0,7
Beyin Tümörü	3	0,5
Hematolojik Malinite	87	17,0
Non-Hodgkin Lenfoma	21	4,1
Akut Lenfositik Lösemi	15	2,9
Akut Myeloid Lösemi	14	2,7
Multiple Myelom	14	2,7
Hodgkin Lenfoma	6	1,1
Myeloproliferatif Hastalıklar	6	1,1
Diğer	11	2,1
Kemik İliği Nakli	41	8,0

*Mide, özefagus, kolon, rektum, pankreas.

**Serviks, over, endometrium.

4.2.Etkenler ve Dağılımı

Solunum örneğinde tek etken saptanan hastaların sayısı 460 iken, 47 hastada 2 etken, 4 hastada ise 3 etken saptandı. Böylece 511 hastada toplam 566 etken saptandı. Çalışmadan, sadece SARS-CoV-2 PZR pozitifliği olan hastalar dışlanırken, 20 hastada farklı bir etkene ek olarak SARS-CoV-2 pozitif bulundu.

Tek etken saptanan hastalarda en sık saptanan etken İnfluenza A [149 hasta (%32,3)] ikinci sırada Rhinovirüs [119 hasta (%25,8)] oldu. Koronavirüsler 59(%12,8) hastada saptanırken bunu 50(%10,8) hastada RSV, 24(%5,2) hastada Parainfluenza izledi. İnfluenza B toplam 21 hastada saptandı, böylece İnfluenza saptanan hasta sayısı (A+B) 170 (%36,95) oldu. Bocavirüs sadece 2 hastada gözlemlendi (Tablo 9).

Birden çok etken saptanan hastalarda en sık birliktelik gösteren etken, 23 hasta ile İnfluenza A+B olurken, ikinci sırada 20 hasta ile SARS-CoV-2 yer aldı. İnfluenza A+B en sık koronavirüsler ile birliktelik gösterirken, SARS-CoV-2 en sık Rhinovirüs ile birliktelik gösterdi. İnfluenza A ve B'nin her ikisinin de pozitif olduğu 2 hasta mevcut idi. Toplamda en sık etken 191 hastada 193 pozitif sonuç ile İnfluenza A+B oldu.

Üçlü etken dört hastada izole edildi. Sırasıyla RSV+Rhinovirüs+Koronavirüs, RSV+Adenovirüs+Covid-19, Parainfluenza+ Adenovirüs+Covid-19, Rhinovirüs+İnfluenza A+ Covid-19 bu hastalar saptanan etkenlerdir.

Tablo 9 : Tek etken saptanan hastalarda etkenlere göre dağılım

Tek Etken Adı	Sayı	%
İnfluenza A+B	170	36,9
Rhinovirüs	119	25,8
Koronavirüsler	59	12,8
RSV	50	10,8

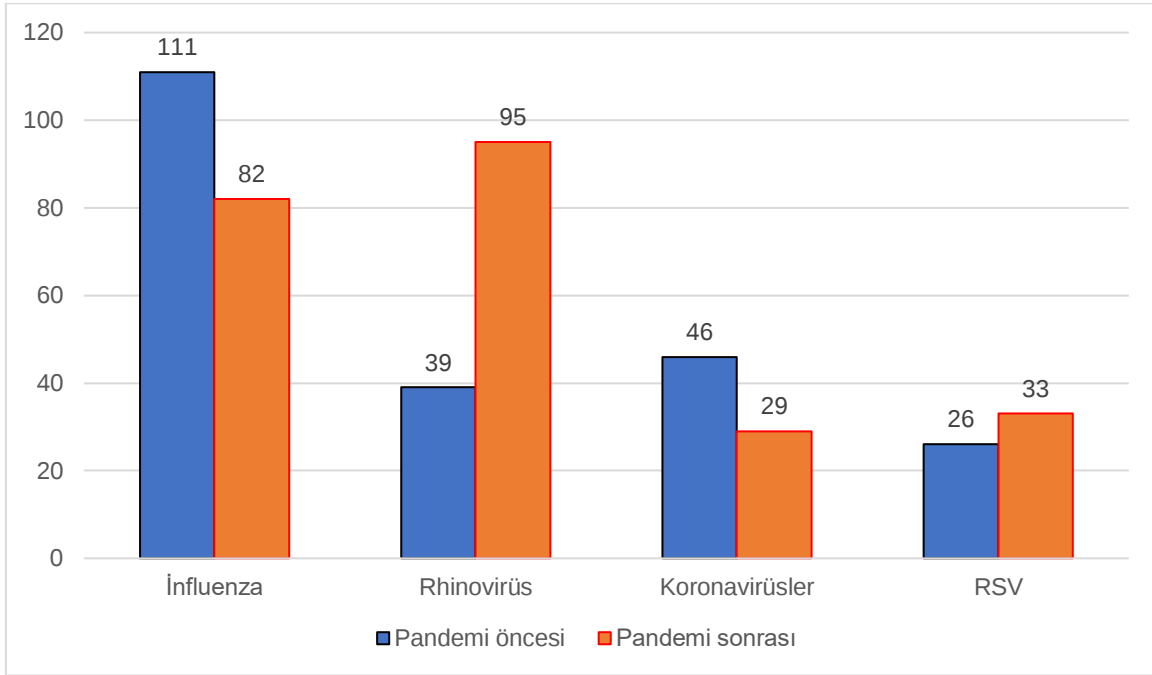
Parainfluenza	24	5,2
iMPV	21	4,5
Adenovirüs	15	3,2
Bocavirüs	2	0,4
Toplam	460	100

Tablo 10: Toplam etken sayısına göre dağılım

Etken Adı	Sayı	%
İnfluenza A+B	193	34,0
Rhinovirüs	135	23,8
Koronavirüsler	75	13,2
RSV	59	10,4
Parainfluenza	32	5,6
Adenovirüs	27	4,7
iMPV	23	4,0
SARS-CoV-2	20	3,5
Bocavirüs	2	0,3
Toplam	566	100

Etkenlerin yıllara göre dağılımına bakacak olursak çalışmaya dahil edilen ilk olgu 2 Ocak 2018’de tanı almış bir olgudur. Covid-19 pandemisine kadar olan süreç çalışmanın ilk bölümünü oluştururken, bu döneme ait son olgu, 22 Mart 2020’de saptandı. Aynı yılın Ekim ve Kasım ayından iki olgu dahil edilirken sonraki ilk olgu Nisan 2021’de saptandı. Bu nedenle pandemi öncesi 1 Ocak 2018- 22 Mart 2020 olarak belirlendi, Nisan 2021’e kadar 2 olgu dışında pandemi süresi, Nisan 2021 sonrası da pandemi sonrası olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 511 olgunun 251(%49,11)’i pandemi öncesi, 2(%0,3)’si pandemi dönemi, 258(%50,48)’i pandemi sonrası döneme aitti. En sık rastlanan 4 etkenin pandemi öncesi sonrası sıklığı şekil 6’da gösterildi.

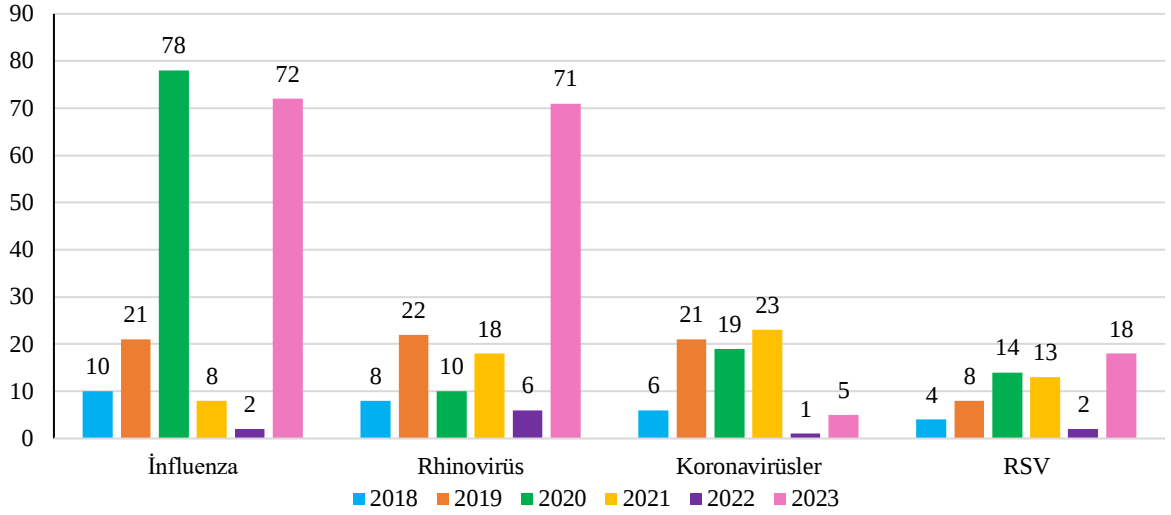
Çalışmaya en az hasta, 17 olgu ile 2022 yılından, en çok olgu da 171 olgu ile 2023 yılından dahil edilmiştir (Tablo 11). En sık saptanan 4 etken için de en az olgu 2022 yılında saptandı (Şekil 7).



Şekil 6: Pandemi öncesi ve sonrası etkenlerin karşılaştırılması

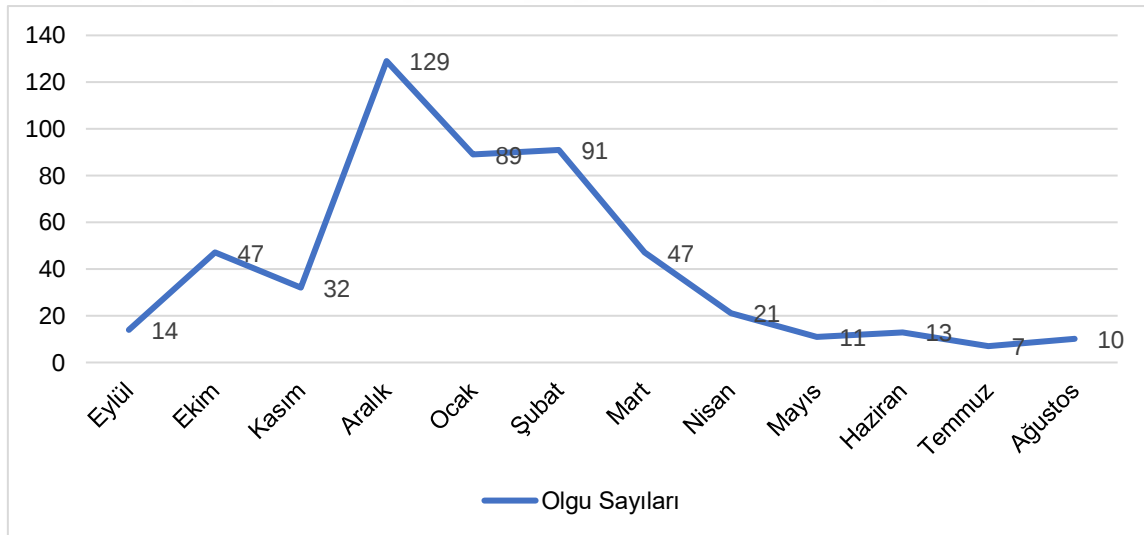
Tablo 11: Yıllara göre olgu sayıları

Yıl	Olgu Sayısı	%
2018	32	6,2
2019	80	15,6
2020	141	27,5
2021	70	13,6
2022	17	3,3
2023	171	33,4



Şekil 7: En sık 4 etkenin yıllar içindeki dağılımı

Olguların mevsimsel değerlendirmesinde, en çok olgu Aralık, Ocak ve Şubat aylarından dahil edilirken, en az olgu Haziran, Temmuz, Ağustos aylarından dahil edildi. Bu da viral solunum yolu etkenlerinin mevsimsel dağılımları ile uyumludur (Şekil 8)



Şekil 8: Aylara göre olguların dağılımı

4.3.Klinik Bulgular

Toplam 482 hastanın klinik bulgularına yönelik veri mevcut olup, 369 hastanın öksürük, 150 hastanın nefes darlığı tariflediği görüldü(Tablo 12). Elektronik hasta dosyasından halsizlik, eklem ağrısı gibi bazı spesifik olmayan yakınmalara yönelik veri elde edilemedi.

Tablo 12: En sık saptanan yakınmalar ve sıklıkları

Yakınma	Hasta Sayısı
Öksürük	369
Balgam çıkarma	282
Nefes Darlığı	166
Burun Akıntısı	81
Baş ağrısı	37
Göğüs Ağrısı	18

Toplam 484 hastanın ateş verisi mevcuttu, 272(%56,19) hastada 38°C ve üzeri ateş tespit edildi. Solunum sayısı 498 hastada mevcut olup 159(%34,12)'unda takipne tespit edildi, 72(%14,09) hastanın oksijen desteği aldığı, 73(%14,28) hastanın invaziv/non-invaziv ventilatör desteğinde olduğu görüldü.

Hastaların 446'sında akciğere yönelik radyolojik görüntüleme yapıldığı saptandı (169 akciğer grafisi, 213 toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), 64 toraks anjiyografik BT). Radyolojik görüntüleme ile 258 hastada alt solunum yolu enfeksiyonu(ASYE) saptandı. ASYE saptanan hastaların etkenlere göre dağılımı tablo 13'te gösterildi.

Tablo 13: Alt solunum yolu enfeksiyonu saptanan hastalarda etkenlere göre dağılım

Etken Adı	Sayı	Tüm olgular içinde oranı
İnfluenza	93	93/193 (%48,18)
Rhinovirüs	56	56/135 (%41,48)
Koronavirüsler	40	40/75 (%53,33)
RSV	37	40/59 (67,79)

Adenovirüs	19	19/27 (%70,37)
iMPV	17	17/23 (%73,91)
Parainfluenza	15	15/32 (%46,87)
SARS-CoV-2	14	14/22 (63,63%)
Bocavirüs	1	1/2(%50,0)

4.4. Biyokimyasal Belirteçler

Hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmeye yönelik bakılan tetkikler; aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total bilirubin, üre, kreatinin düzeyleri ve enfeksiyon belirteçleri olan C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin düzeyleri Tablo x'te detaylandırılmış.

Tablo 14: Biyokimyasal belirteçler

Biyokimyasal Belirteç	N (Hasta sayısı)	Ortalama Değer	Normal değer Birim
AST	504	40±77	<35 U/L
ALT	505	35±77	<45 U/L
T.bilirubin	483	0,83±1,5	0,1-1 md/dL
Üre	506	48,96±44,80	10-50 mg/dL
Kreatinin	506	1,37±2,14	0,7-1,3 mg/dL
LDH	297	364±611	135-225 U/L
CRP	507	75,3±87,1	0-5 mg/L
Prokalsitonin	203	3,52±13,88	<0,05 µg/L

Koagülasyon belirteçleri olan platelet sayısı, PTZ, APTZ, INR, D-dimer, fibrinojen tablo 15'te detaylandırılmıştır. Toplam 198 hastada D-dimer bakılmış ve ortalama değer 1985±1645 µg/L bulunmuştur. D-dimer bakılan 198 hastanın 152 (%76,76)'sinde sınır değer kabul edilen 550'nin üzerinde bir değer saptanmıştır.

Tablo 15: Koagülasyon belirteçleri

Biyokimyasal Belirteç	N (Hasta sayısı)	Ortalama Değer	Normal değer Birim
APTZ	471	25,97±5,28	22,5-31,3 sn
PTZ	474	12,84±3,31	10,9-14,7 sn
INR	473	1,09±0,30	0,9-1,2
D-dimer	198	1985±1645	<550 µg/L FEU
Fibrinojen	146	383±161	175-400 mg/dL
Platelet sayısı	511	209442±125829	150.000-450.000 /µL

4.5. Tromboembolik Olay

Çalışmaya dahil edilen hastalarda, viral enfeksiyon ile eş zamanlı olarak toplam 31 hastada tromboembolik olay tespit edildi. Bunlardan 5'i, viral enfeksiyon tanısı öncesi de mevcut olan kronik embolilerdi bu nedenle bu hastalar analizden dışlanırken, kalan 26 (%5,1) hasta analize dahil edildi. En sık tromboembolik komplikasyon 14 hastada görülen pulmoner TE idi. Onu 8 hasta ile serebral emboli izledi. Pandemi öncesi dönemden 8, pandemi sonrası dönemden ise 18 hasta saptandı.

Ortalama yaş 68,15±19,17 olup, TE olay gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksektir (p:0,01). Hastaların 14 (%53,8)'ü kadın, en sık rastlanan komorbidite 10 (%38,46) hasta ile hipertansiyon idi. Toplam 9 (%34,61) hasta malinite tanılı iken bu hastaların tümünde kemoterapi öyküsü mevcuttur. Hematolojik malignite tanısı olan 6 hastadan 3'ü kemik iliği transplantasyon öyküsü olan hastalardır.

Tromboembolik komplikasyon olan olguların 11'inde İnfluenza A, 8'inde Rhinovirüs, 5'inde Koronavirüs, 2'sinde Adenovirüs izole edildi. İnfluenza için insidans %6,47 (11/170), Rhinovirüs için % 6,7 (8/119), Koronavirüs için %8,47 (5/59), Adenovirüs için (%13,3) olarak saptandı. Komplikasyon gözlenen olgular ve detaylı demografik verileri Tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16: Trombembolik olay gelişen hastaların demografik verileri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet K/E	Yıl	TE Olay	Virüs Adı	Tutulum	Komorbidite	Ek Risk Faktörü
1	89	E	2020	Serebral TE	İnf A	ÜSYE	KAH, KKY, KOAH	-
2	67	K	2020	Pulmoner TE	İnf A	ÜSYE	-	-
3	70	K	2021	Pulmoner TE	Korona	ASYE	HT, DM, DBBHL	CMV enf
4	67	E	2022	Serebral TE	Adeno	ASYE	DM, HT	-
5	91	K	2023	Pulmoner TE	İnf A	ASYE	KOAH	-
6	71	K	2023	Pulmoner TE	İnf A	ASYE	Pankreas ca	-
7	81	E	2023	Serebral TE	Korona	ASYE	HT, DM, KAH, KOAH	-
8	33	K	2023	Pulmoner TE	Rhino	ÜSYE	Mide Ca	-
9	51	E	2023	Serebral TE	Rhino	ASYE	DM, KAH	-
10	42	K	2023	Serebral TE	Rhino	ÜSYE	-	-
11	75	E	2023	Serebral TE	İnf A	ÜSYE	HT, DM	-
12	74	K	2023	Serebral TE	İnf A	ASYE	-	-
13	78	E	2023	Pulmoner TE	İnf A	ASYE	Akciğer ca	-
14	69	K	2020	DVT	İnf A	ASYE	DBBHL	Fungal pnömoni
15	82	K	2020	Pulmoner TE	İnf A	ASYE	-	-
16	21	E	2022	Atrial TE	Rhino	ÜSYE	DBBHL	-
17	66	K	2021	Pulmoner TE	Korona	ÜSYE	Multiple Myelom	-
18	68	E	2019	Pulmoner TE	Adeno	ASYE	HT, Lenfoma	-
19	70	E	2019	Pulmoner TE	Rhino	ASYE	HT, DM	-
20	68	E	2019	Pulmoner TE	Korona	ÜSYE	HT, KOAH	-
21	19	K	2021	Pulmoner TE	Rhino	ASYE	SLE	-
22	65	K	2021	Serebral TE	Korona	ÜSYE	AML	-
23	43	K	2021	İliak TE	Rhino	ÜSYE	HT	-
24	77	E	2023	Atrial TE	İnf A	ASYE	DM	-
25	64	K	2023	Pulmoner TE	İnf A	ASYE	HT, DM	-
26	41	E	2019	Pulmoner TE	Rhino	ASYE	-	-

Pulmoner tromboemboli olan hastalarının değerlendirmesine yönelik olarak Wells skoru ve Geneva Skoru Tablo 17’de gösterilmiştir. Wells skorlamasına göre hiçbir hasta olası

pulmoner emboli grubunda yer almazken, Geneva skorlamasına göre 11 hasta olası pulmoner emboli olarak değerlendirildi. Wells skorlamasına göre yüksek riskli hasta yok iken, Geneva skorlamasına göre 1 hasta yüksek riskli grupta idi.

Tablo 17: Pulmoner Emboli Tanılı hastaların klinik öngörü skorları

Hasta No	Wells Skoru			Geneva		
	Klasik	Basit		Klasik	Basit	
2	0	0	Düşük risk, olası değil	6	3	Orta risk, olası
3	2,5	2	Orta risk, olası değil	8	4	Orta risk, olası
5	1,5	1	Orta risk, olası değil	6	3	Orta risk, olası
6	1	1	Düşük risk, olası değil	6	3	Orta risk, olası
8	4	2	Orta risk, olası değil	11	4	Yüksek risk, olası
13	2,5	2	Orta risk, olası değil	8	4	Orta risk, olası
15	1,5	1	Düşük risk, olası değil	6	3	Orta risk, olası
17	1	1	Düşük risk, olası değil	8	4	Orta risk, olası
18	1	1	Düşük risk, olası değil	8	4	Orta risk, olası
19	2,5	2	Orta risk, olası değil	6	4	Orta risk, olası
20	1,5	1	Düşük risk, olası değil	6	3	Orta risk, olası
21	1,5	1	Düşük risk, olası değil	5	2	Orta risk, olası değil

25	1,5	1	Düşük risk, olası değil	5	2	Orta risk, olası değil
26	0	0	Düşük risk, olası değil	0	0	Düşük risk, olası değil
Ortalama	1,5±1,0	1,14±0,6	Düşük risk, olası değil	6,35±2,43	3,07±1,14	Orta risk, olası

Tanı sonrası trombembolik olay gelişen 13(%50) hastada yoğun bakım ihtiyacı ortaya çıktı. Bu oran, komplikasyon olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksektir (p:0,004). Takipne 16 (%61,5) hastada gözlenmiş olup, yine komplikasyon olmayan hastalara göre anlamlı oranda sıklıdır (p:<0,0001). Bununla paralel olarak oksijen ihtiyacı (% 69,2 p:<0,0001) ve mekanik ventilatör ihtiyacı (% 30,8 p:0,042) olan hasta sayısı anlamlı olarak daha yüksektir.

Koagülasyon parametreleri açısından tromboembolik komplikasyon olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık gözlenmezken, CRP ve LDH düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti (p:0,012 ve p:<0,001). Laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo 18’de detaylandırılmıştır.

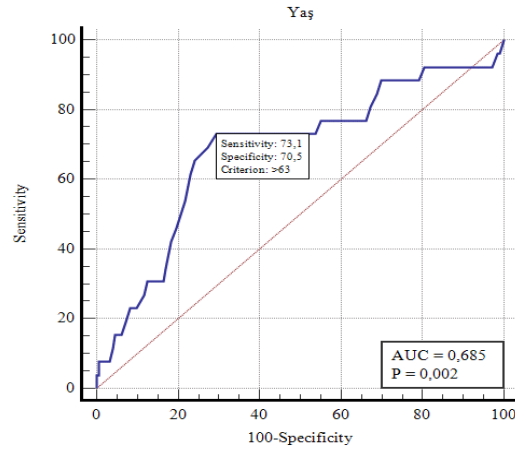
Tablo 18: Tromboembolik olay varlığına göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Tromboembolik Olay Varlığı				
	Var		Yok		P
	N	Ort.Değer	N	Ort.Değer	
AST	26	25	478	21	0,73
ALT	26	20	479	18	0,49
LDH	17	303	280	230	<u>0,012</u>
CRP	26	117,5	481	41,0	<u><0,001</u>
INR	24	1,05	449	1,0	0,41
APTZ	25	23,9	446	25,1	0,10
PTZ	25	12,2	449	12,0	0,76
D-Dimer µg/L	15	1300	183	1247	0,33

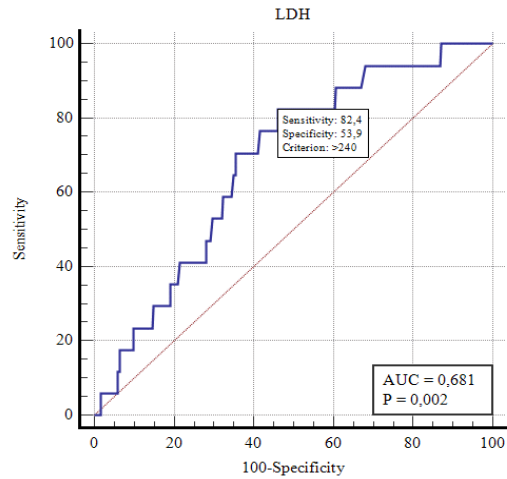
Fibrinojen	8	407	138	376	0,20
Platelet Sayısı	26	225000	485	200000	0,42

N:Hasta sayısı Ort.:Ortalama

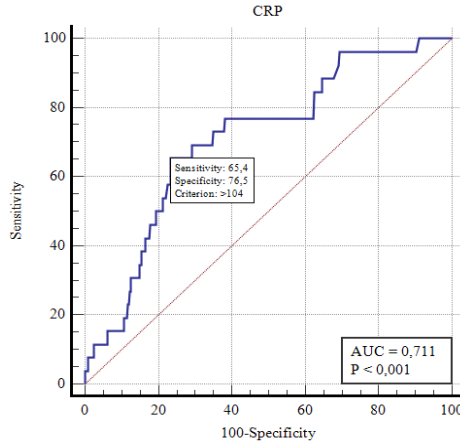
Bu veriler ışığında tromboembolik olay gözlenen hastalarda, gözlenmeyen gruba göre yaş, CRP, LDH anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu nedenle bu değişkenler ROC analizi ile değerlendirildi (Şekil 9,10,11).



Şekil 9: Yaş ROC analizi



Şekil 10: LDH ROC analizi



Şekil 11: CRP ROC Analizi

Bu analize ayrıca çalışmanın birincil sonuçlarından olan INR, APTZ, ve PTZ de dahil edildi. ROC analizi ile belirlenen her bir kesim değeri Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19: ROC Analizi ve kesim değerleri

	N	AUC	P _(Area=0.5)	J _{Youden index}	Kesim Değeri	Sensitive	Spesifite
Yaş	511	0,685	0,002	0.436	>63	73%	71%
LDH	297	0,681	0,02	0.363	>240	82%	54%
CRP	507	0,711	<0,001	0.419	>104	65%	77%
INR	471	0,597	0,108	0.122	>1.3	21%	91%
APTZ	474	0,518	0,772	0.173	≤23.9	52%	65%
PTZ	473	0,549	0,424	0.085	>11.6	72%	37%

Bunun sonucunda bulunan sınır değerler ile lojistik regresyon uygulandı. Yaşın 63’ün üzerinde olması, CRP’nin 104 mg/L’nin üzerinde olması, LDH’nin 240 U/L’nin üzerinde olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca takipne anlamlı olarak emboli grubunda daha yüksek oranda karşımıza çıktı. Bu değişkenler ve ek olarak kemoterapi öyküsü sınırda anlamlı sonucu nedeniyle çoklu değişken lojistik regresyon analizine dahil edildi. Farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan kemoterapi öyküsü çoklu analizde anlamı bulundu

(p:0,019). Viral etkenler arasında ve koagülasyon belirteçlerinde iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 20).

Tablo 20: Tek değişkenli ve çok değişkenli analiz

Parametre	Değişken	Tromboembolik Olay					Univariate		Multivariate (N:275)	
		Var		Yok		P*	OR (95% CI)	P**	OR (95% CI)	P***
		N	%	N	%					
Yaş	>63	19	73%	143	29%	<0.001	6.49 (2.67~15.78)	<0.001	6.51 (1.83~23.17)	0.004
	≤63 ®	7	27%	342	71%					
Cinsiyet	Kadın	14	54%	256	53%	0.916	1.04 (0.47~2.3)	0.916	Ø	—
	Erkek®	12	46%	229	47%					
Takipne	Var	19	73%	140	29%	<0.001	6.69 (2.75~16.26)	<0.001	4.92 (1.40~17.23)	0.013
	Yok®	7	27%	345	71%					
Pnömoni	Var	16	62%	242	50%	0.339	1.61 (0.71~3.61)	0.251	Ø	—
	Yok®	10	38%	243	50%					
KT öyküsü	Var	9	35%	94	19%	0.102	2.2 (0.95~5.09)	0.065	4.28 (1.27~14.38)	0.019
	Yok®	17	65%	391	81%					
Solid organ malignitesi	Var	4	15%	68	14%	0.775	1.11 (0.37~3.34)	0.846	Ø	—
	Yok®	22	85%	417	86%					
Hematolojik malignite	Var	6	23%	81	17%	0.420	1.5 (0.58~3.84)	0.402	Ø	—
	Yok®	20	77%	404	83%					
Malignite öyküsü	Var	10	38%	143	29%	0.451	1.49 (0.66~3.37)	0.333	Ø	—
	Yok®	16	62%	342	71%					

LDH	>240	14	82%	129	46%	0.008	5.46 (1.54~19.43)	0.009	3.93 (1.02~15.17)	0.047
	≤240®	3	18%	151	54%					
CRP	>104	17	65%	116	24%	<0.001	5.94 (2.58~13.69)	<0.001	—	NS
	≤104®	9	35%	365	76%					
INR	>1.3	5	21%	39	9%	0.061	2.77 (0.98~7.81)	0.055	Ø	—
	≤1.3®	19	79%	410	91%					
Aptz	≤23.9	13	52%	155	35%	0.124	2.03 (0.91~4.56)	0.085	—	NS
	>23.9®	12	48%	291	65%					
Ptz	>11.6	18	72%	285	63%	0.516	1.48 (0.61~3.62)	0.390	Ø	—
	≤11.6®	7	28%	164	37%					
Rhinovirus	Var	8	31%	128	26%	0.792	1.24 (0.53~2.92)	0.623	Ø	—
	Yok®	18	69%	357	74%					
Coronavirüs	Var	5	19%	82	17%	0.788	1.17 (0.43~3.19)	0.759	Ø	—
	Yok®	21	81%	403	83%					
Influenza	Var	11	42%	179	37%	0.729	1.25 (0.56~2.79)	0.580	Ø	—
	Yok®	15	58%	306	63%					
Adenovirus	Var	2	8%	25	5%	0.641	1.53 (0.34~6.86)	0.576	Ø	—
	Yok®	24	92%	460	95%					

*Chi-Square Tests or Fisher's Exact Test. **Mantel-Haenszel Common Odds Ratio Estimate p value. ***Logistic Regression-Method = Backward Stepwise (Wald). Ø: Multivar analize dahil edilmeyen değişken. NS: Multivar analizde elenen değişken, ®:Referans grup.

4.6. Bakteriyel Pnömoni ve Antibiyotik Kullanımı

Çalışmamızda, 71 hastada viral solunum yolu enfeksiyonu öncesinde bakteriyel pnömoni saptandı. Bu hastaların 47'sinde etken izole edildi. Etkenlerin hepsi hastane kökenli pnömoni etkenleridir. Viral enfeksiyon sonrasında 29 hastada bakteriyel pnömoni geliştiği gözlemlendi, hastanede yatan bu hastalarda mevcut klinik hastane kökenli pnömoni olarak değerlendirildi.

Viral enfeksiyon ile eş zamanlı olarak 17 hastada toplum kökenli bakteriyel pnömoni olduğu gözlemlendi. Bu hastaların 9'sinde *Haemophilus influenzae* non-tip b, 5'inde *Moraxella catarrhalis*, 5'inde *Streptococcus pneumoniae* mevcuttu.

Tüm bu sonuçlara karşın, 321 hastanın antibiyotik kullanım öyküsü olduğu saptandı.

4.7. Antiviral ve diğer tedaviler

Çalışma dahilindeki 511 hastanın 172'si antiviral tedavi aldı. RSV nedenli 7 hastada oral ribavirin, 156 hastada oseltamivir, 9 hastada Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle favipiravir veya molnupiravir tedavi öyküsü mevcuttu.

Toplam 107 hastanın kortikosteroid tedavisi aldığı gözlemlendi. Viral enfeksiyona sekonder gelişen sepsis veya DİK gelişimi nedeniyle 42 hastanın IVIG aldığı saptandı. Bu 42 hastanın 16'sında hematolojik malinite, 3'ünde solid organ malinitesi mevcuttu. Diğer hastalarda malinite tanısı bulunmazken, Hematoloji önerileri doğrultusunda IVIG başlanmıştı.

4.8. Mortalite

Mortalite, 3.7. ve 30. gün için sırasıyla %1,6 (8/504), %5,4 (27/504), %13,0 (65/499) olarak saptandı. Tromboemboli olay saptanan ve saptanmayan hastalar arasında mortalite açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 21). En sık saptanan 4 etkenin 30 günlük mortalitesi İnfluenza %12,9 (22/170), Rhinovirüs %13,4 (16/119), Koronavirüsler %11,8 (7/59), RSV %18,0 (9/50) olarak saptandı.

Tablo 21: Tromboemboli olan ve olmayan hastaların mortalite sonuçları

	TE olay +	TE olay-	p
3.gün mortalite	%3,8	%1,5	0,5

7.gün mortalite	%7,7	%5,2	1
30.gün mortalite	%16,7	%12,8	0,6

5. TARTIŞMA

Çalışmamız, Covid-19 dışında kalan tüm solunum virüslerini ve bu virüslerin tromboembolik olaylarla ilişkisini değerlendiren Türkiye’deki ilk çalışma ve literatürdeki sayılı çalışmalardan biridir. Ayrıca, Covid-19 dışı solunum virüslerinde koagülasyon parametrelerini değerlendiren çok az sayıdaki çalışmanın arasında yer almaktadır.

Elde edilen bulgular ışığında çalışmamız, viral solunum yolu enfeksiyonunda tromboemboli riskinin arttığını ortaya koyarken, bu bulgu, hem tromboemboli insidansı ile doğrudan, hem de tromboemboli tanısında prediktif olarak kullanılan D-dimer yüksekliğinin gösterilmesi ile dolaylı yoldan kanıtlanmıştır. D-dimer düzeyi bakılmış 198 hastada elde edilen ortalama 1985 ± 1645 µg/L düzeyindeki D-dimer değeri, çalışmamızda sınır değer olan 550’nin çok üzerindedir. Bu sonuç, tromboembolik komplikasyon gelişmemiş hastalarda dahi riskin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda %5 civarında saptanan tromboembolik olay insidansı, toplumda beklenen %0,5-1 aralığındaki insidansa göre belirgin düzeyde yüksek bulunmuştur (127,174). Ancak Covid-19 enfeksiyonu ile karşılaştırıldığında, bu riskin çok daha düşük olduğu göze çarpmaktadır. Örneğin, Nopp ve arkadaşları tarafından yapılan bir sistematik derlemede, Covid-19 tanılı hastalarda VTE insidansı %14,1, yoğun bakımda yatan grupta ise %22,7 bulunmuştur (175). Yine hastanede yatan 14.866 Covid-19 hastasının verilerinin değerlendirildiği bir metaanalizde VTE insidansı %15 bulunmuş, ancak dahil edilen çalışmalarda yanlılık riskinin yüksek olduğu yazarlar tarafından kabul edilmiştir (176). Bu bulguların ışığında, Covid-19’a kıyasla diğer solunum virüsleri ile ortaya çıkan solunum yolu enfeksiyonlarında tromboembolik olay riskinin daha az olduğu söylemek mümkündür. Ancak belirtilen çalışmalardaki hastaların büyük bir kısmını yoğun bakımda yatan hastalar oluşturmaktadır. Buna karşılık çalışmamızda, hem ayakta takip edilen hem de servis ya da yoğun bakımda yatan tüm hastalar değerlendirmeye alınmıştır; riskin daha düşük bulunması buna da bağlı olabilir.

Wang ve arkadaşlarının yaptığı 28 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, DVT insidansı % 16 bulunmuştur. Bu oran yoğun bakımda yatan hastalarda %23 iken, serviste yatan hastalarda %5'tir (177). Çalışmamızda sadece 1 hastada DVT tespit edilmiş olup, insidans %0,1'dir. Ancak pulmoner emboli ile izlenen hastaların DVT açısından değerlendirilmesine ilişkin elde edilen veriler, retrospektif tasarıma sahip olan araştırmamızda kesin olarak sunulamamıştır.

Trimaille ve arkadaşları tarafından yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında, yoğun bakım dışındaki servislerde izlenen 289 hasta VTE açısından değerlendirilmiş ve hastaların %17'sinde VTE tespit edilmiştir; bunların %14,5'i pulmoner emboli, % 4,2'si DVT ve %1'i serebral venöz trombozdur (178). Bizim çalışmamızda insidans daha düşük olmakla birlikte, en sık pulmoner tromboemboliye (%2,73) ve serebral emboliye (%1,56) rastlanmış, DVT daha az oranda görülmüştür.

Viral enfeksiyon ve tromboemboli ilişkisini değerlendirmek amacıyla Smilowitz ve arkadaşları, yaklaşık 5.000.000 hastayı retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmanın birincil amacı, viral enfeksiyondan sonraki 30 günlük süreçte tromboemboli ve MI ile hastaneye tekrar başvuru gereksinimini saptamak şeklinde belirtilmiştir. Çalışma sonucunda hastaların %0,56'sı MI, %0,78'i VTE ile tekrar hastaneye başvurmuştur. Bu sonuçlar astım ve selülit tanısı olan hastaların sonuçları ile karşılaştırılmış ve viral solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada ek olarak ilk 30 günün, bu komplikasyonların gelişmesi için en riskli dönem olduğu vurgulanmıştır (179). Çalışmamızın retrospektif tasarımı, viral enfeksiyon ile eş zamanlı VTE tanısı olan hastaların, enfeksiyondan sonraki 30 gün içinde yeniden hastaneye başvurma öykülerini değerlendirmemize olanak tanımamıştır.

Çalışmamızda 14 hastada pulmoner tromboemboli saptanmış olup, klinik öngörü skorlaması olan Wells ve Geneva skorlamaları ile sadece bir hastada riskin yüksek olduğu gözlenmiştir. Kalan hastaların risk skorları orta ve düşük düzeyde olmasına rağmen, klinik olarak olası pulmoner emboli olmaları dikkati çekmiştir. Bu sonuç, viral solunum yolu enfeksiyonu tanısının pulmoner tromboemboli gelişmesi açısından ek bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Covid-19 ve pulmoner tromboemboli hastalarında yapılan bir çalışmada, skorun 4'ün üzerinde olması klinik öngörü olarak tutarlı bulunmuştur (180). Ancak bizim çalışmamızda Wells skoru 4 olan 1 hasta mevcut olup, klinik ile uyumsuzluk gözlenmiştir. Bu da mevcut

pulmoner tromboemboli klinik öngörü skorlamalarının bu hasta grubunda kullanımı konusunda güven vermemektedir.

Hastaların %31'inde malinite saptanmıştır. Bu oran, malinite hastalarında immünsüpresyon nedeniyle daha ağır klinik bulgular olduğu ve bu nedenle bu hastaların daha detaylı tetkik edildiğini düşündürmektedir. Çoklu analizde malinite, tromboemboli olan ve olmayan gruplar arasında benzer oranda görülürken, kemoterapi öyküsü tromboemboli grubunda anlamlı oranda daha sık karşımıza çıkmıştır. Maliniteye atfedilen tromboemboli riskine ek olarak, kemoterapinin yaratmış olduğu immün baskılanmanın viral solunum yolu enfeksiyonlarında komplikasyon gelişmesine sebep olduğunu, bu nedenle kemoterapi öyküsünün, tromboemboli gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda en sık influenza, rinovirüs, koronavirüsler ve RSV saptanmıştır. Sağlık Bakanlığı 2 Ekim 2023-21 Nisan 2024 influenza sürveyans ağında da ülkemiz genelinde en sık saptanan 4 etkenin aynı sıralamada bulunduğu dikkati çekmektedir (181). Çalışmanın dahil edilme kriterleri sonucunda, Türkiye verileri ile karşılaştırdığımızda etkenler arası dağılımın dengeli olduğunu görmekteyiz.

Centers for Disease Control and Prevention verilerine göre 2023-2024 sezonunda en sık rinovirüse rastlanırken onu influenzanın izlediği görülmektedir (182). Schüz ve arkadaşlarının 12680 test sonucunu değerlendirdiği bir metaanalizde, pandemi boyunca en sık rastlanan etkenlerin rinovirüs, influenza ve koronavirüsler olduğu belirtilmiştir. Çalışmamıza koagülasyon belirteçlerine bakılmış olan hastalar dahil edilmiştir; bu da, klinik tablosu ağır seyredenlerin değerlendirildiği anlamına gelmektedir. Bu koşullar altında influenza virüsünün en sık rastlanan etken olması şaşırtıcı değildir. Bununla birlikte, Temmuz 2023 ve sonrasında hastanemizde mevcut olan multipleks PZR kitinde koronavirüs ailesi yer almamaktadır. Bu da özellikle hasta dağılımını etkileyen ve 5 etken (influenza A+B, rinovirüs, RSV, adenovirüs) dışında kalan virüslerin tespit edilememesi nedeniyle tromboembolik olay insidansını etkilediğini düşündüğümüz önemli bir kısıtlılıktır.

Dimakakos ve arkadaşları, 2016 yılında yayınladıkları ve PTE tanısı olan yedi olguyu kapsayan bir hasta serisinde, hastaların hepsinde PZR ile H1N1 tespit etmiştir. Pulmoner tromboemboli tanısı olan bir hastada DVT mevcutken, altı hastada ise DVT olmadan PTE geliştiği bildirilmiştir (183). Çalışmamızda 14 pulmoner TE tanılı hastanın altısında ve bir

DVT tanılı hastada influenza A pozitif saptanmıştır. Pulmoner tromboemboli hastalarında, DVT tanısına dair bulguya rastlanmamıştır.

Covid-19 pandemisinde VTE gelişmiş hastalarda yapılan kapsamlı çalışmalarda, tromboembolik komplikasyonların, özellikle de PTE'nin, DVT ile birlikte olmadığı, in-situ olarak yangı bölgesinde olduğu gösterilmiştir (184,185). Çalışmamızda, PTE olgularında DVT saptanmamasında benzer bir mekanizmanın söz konusu olması mümkündür.

İnfluenza A ile tromboemboli birlikteliği 11 hastada saptanmış olup, bunların dördünde malinite tanısı mevcuttur. Sheth ve arkadaşlarının 2023'te yaptıkları bir çalışmada influenza ve kanser tanısı olan hastalarda akut koroner sendrom, atriyal fibrilasyon ve akut kalp yetmezliği prevalansının diğer gruplardakinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (186). Bu kardiyak olayların tromboemboli gelişmesi ile yakından ilgili olduğu düşünülse de, çalışmamızdaki hastalarda bu tür bir bulgu tespit edilmemiştir. Bununla ilgili kesin bir yargıya varabilmek için prospektif bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bunce ve arkadaşları H1N1 ile ilişkili, risk faktörü olmaksızın aortada trombüs gelişmiş bir olgu saptamış ve ardından H1N1 pandemisi süresince ortaya çıkan tromboembolik olgularını sunmuşlardır. Bu retrospektif seride, 119 olguda 7 tromboembolik olay saptanmış, insidans %5,8 bulunmuştur. Bu sonuç, hem bizim çalışmamızla, hem de yaklaşık 1 milyon kişinin değerlendirildiği çalışma ile benzer niteliktedir (187).

Tüm bu verilere karşın, 497 hastanın dahil edildiği bir vaka kontrol çalışmasında, PTE olan ve olmayan hastalarda influenza pozitifliği açısından anlamlı bir fark bulunmamış, yazarlar bu bulguyu influenza ve pulmoner emboli arasında bir ilişki olmadığı yönünde yorumlamıştır (188).

Covid-19 hastalarında yapılmış kapsamlı bir derlemede, Covid-19 nedeniyle hastanede yatan hastalar arasında serebral venöz tromboz insidansının %0,5 olduğu bildirilmiştir (189). Covid-19 dışı solunum virüsleri ve serebral tromboemboli ilişkisi konusunda yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır. Uzun ve arkadaşları, boğaz sürüntüsünde PZR ile adenovirüs saptanmış bir serebral venöz tromboz olgusu sunmuşlardır (190). Bizim çalışmamızda toplam sekiz hastada serebral tromboemboli saptanmış olup, insidans %1,56 bulunmuştur.

Farelerde influenza ve inme riskini değerlendirmeyi amaçlayan bir deneyde, influenza'nın inme riskini ve hastalık şiddetini artırdığı ortaya koyulmuştur. Ancak yapılan

patofizyolojik incelemeler, bunun ateş ya da hipoksi ile ilgili olmadığını, influenza tarafından sitokin kaskadının tetiklenmesine bağlı olduğunu göstermiştir (191).

Enfeksiyona karşı yangısal immün yanıt sırasında pıhtılaşma yollarının aktivasyonu, çeşitli proinflatuar sitokinlerin aşırı üretimine yol açar ve bunun sonucunda sitokin fırtınası ve çoklu organ hasarı ortaya çıkar. Aktive edilmiş trombositler, endotel hücreleri ve dolaşımdaki monositler tarafından geniş çapta eksprese edilen IL-1 α , pıhtılaşma kaskadı ile yangısal yanıt arasında bir bağlantı olarak işlev görür (192). Akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS) hastalarının bronkoalveoler sıvısında doku faktörü (TF), trombin ve D-dimer artışı gözlenmektedir. Bu, devam eden ve aktive edilmiş bir pıhtılaşma yolunun göstergesidir (193). Bu bulgular, influenzada yangıya sekonder oluşan tromboembolik olay patogeneziğini açıklamaktadır. Buna paralel olarak da yangı ne kadar güçlüyse sekonder olarak koagülasyon sisteminin aktivasyonu da o kadar güçlü olacaktır. CRP, yangının kanıtı olarak kullanılabilecek önemli bir belirteç olup, çalışmamızda tromboembolik hasta grubunda bu patofizyolojik olaylar sonucunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Pandemi öncesi ve sonrasındaki serebral venöz tromboz sıklığını karşılaştırmayı amaçlayan, 49 ülkede 171 inme merkezinin dahil edildiği bir çalışmada, pandeminin ilk yılında serebral venöz tromboz ile başvuran hastaların %7,6'sında Covid-19 pozitifliğine rastlanmıştır. Covid-19 tanısı olan 292.080 hastadan 103'ünde ise (%0,04) serebral venöz tromboz tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, pandemi öncesi (2019), pandemi (2020) ve pandemi sonrası (2021) dönemler arasında serebral venöz tromboz hacmi ve mortalitesi arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiş, ancak pandeminin ilk yılında serebral venöz tromboza bağlı mortalite, Covid-19 pozitif hastalarda daha yüksek bulunmuştur (194). Çalışmamızda serebral tromboemboli insidansının daha yüksek saptanmış olması, serebral tromboemboli riskinin Covid-19'a kıyasla diğer solunum virüslerinde daha yüksek olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Atrial trombüs ve enfeksiyon ilişkisine dair çalışmaların sayısı sınırlıdır. Atrial trombüs ile viral solunum yolu enfeksiyonunun ilişkilendirilmesinde, kardiyak kolaylaştırıcı faktör ve koagülopati olmadan bu komplikasyonun ortaya çıkması önemlidir. Çalışmamızda iki hastada atrial trombüs görülmüştür. Literatürde Covid-19 enfeksiyonu ve atrial trombüs birlikteliğine dair olgu sunumları mevcut olup, bazı vakalarda kardiyak cerrahi gereksinimi doğuracak büyüklükte trombüs saptanmıştır (195–197).

Smilowitz ve arkadaşları ICD tanı kodları üzerinden, 2002-2014 yılları arasında viral pnömoni ile hastaneye yatan 954.521 hastayı değerlendirdikleri retrospektif bir çalışmada,

toplam tromboemboli insidansını %5,0 bulunmuştur (5). Bu sonuç çalışmamızda elde edilen veriler ile uyumludur. Ancak çalışma viral pnömoni tanı kodu üzerinden tanımlandığı için, pnömoni gelişmeden tromboemboli gelişmiş olgular kayıp veri olarak insidansı etkilemiş olabilir. Bizim çalışmamızda 10 hastada üst solunum yolu enfeksiyonu ve tromboemboli komplikasyonuna rastlanmıştır. Bu da tromboemboli patogenezine dair ağır hastalık tablosundan bağımsız bir süreç olduğu yönünde değerlendirilebilir. İlgili çalışmada tromboemboli grubunda yaş ortalaması daha yüksek, erkek cinsiyet daha sık ve mortalite daha yüksek bulunmuş olup, çalışmamızda cinsiyet ve mortalite açısından bir farklılık gözlenmezken, yaş ortalamasının benzer şekilde daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir.

Pulmoner emboli tanısı ile 421 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastalar Covid-19 tanısı varlığına göre iki gruba ayrılmış, Covid-19 ve PE grubunda, PE için klasik risk faktörlerine daha az rastlanmış ve eşlik eden DVT görülme sıklığı da daha düşük bulunmuştur. Ayrıca Covid-19 grubunda takipnenin daha sık, LDH değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (198). Çalışmamızda, 14 PE hastasında DVT tanısına rastlanmamıştır. Wells skoruna göre de hastaların, PE için 1 hasta hariç düşük risk grubunda oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca viral solunum yolu enfeksiyonu ve TE'nin birlikte görüldüğü grupta LDH daha yüksek ve takipne daha sık karşımıza çıkmıştır. Bu bulgular ışığında, TE ve viral solunum yolu enfeksiyonunda, solunum yolu tutulumuna bağlı olarak takipnenin daha sık ortaya çıktığı düşünülebilir;

LDH, vücuttaki hemen hemen tüm hücre türlerinde eksprese edilen sitoplazmik bir enzimdir. Hücreler, dehidratasyon, ilaçlar, kimyasal zehirlenmeler, bakteriyel toksinler ve iskeminin neden olduğu bir yaralanmaya maruz kaldıklarında veya öldüklerinde, LDH kana salınır. Çeşitli doku veya organlarda daha yüksek konsantrasyonda üretildiği için, serumda önemli ölçüde daha yüksek seviyelere neden olabilir(199). Yang ve arkadaşlarının, pediatrik yaş grubunda influenza ve Covid-19 enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar bulgularını karşılaştırdığı bir çalışmada, LDH'nin influenza enfeksiyonunda diğerlerine kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Yazarlar bu bulguyu, çocukluk döneminde influenzanın daha şiddetli enfeksiyona neden olduğu yönünde yorumlamıştır (200).

LDH'nin daha şiddetli bir kliniğe sebep olduğunu gösteren bu çalışmalar sonucunda, viral solunum yolu enfeksiyonlarında özellikle riskli hasta grubunda bu belirteç, hem hastalık şiddetini hem de komplikasyon gelişimini belirleyici olarak kullanılabilir. Çalışmamızda komplikasyon grubunda LDH'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bunun

pnömoni gelişmemiş hastalar dahil olmak üzere, komplikasyon gelişmesini öngörmek açısından önemli olduğunu ve LDH'nin bir belirteç olarak kullanılabileceğini söylemek mümkündür.

New York şehrinde Covid-19 açısından incelenen 11.544 hastada yapılmış bir araştırmada, hastaneye yatırılarak izlenen 2741 kişinin 990'ı kritik olarak değerlendirilmiş, kritik hasta grubunda hipoksinin daha sık, CRP ve D-dimer düzeyinin anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (201). Çalışmamızda da benzer şekilde komplikasyon grubunda takipne, oksijen ihtiyacı, mekanik ventilatör ihtiyacı ve CRP düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Ülkemizde Covid-19 enfeksiyonunda hastalık şiddet göstergelerini değerlendirmeyi amaçlayan ve 277 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastalığı ağır seyreden grupta ortalama yaş anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Biyokimyasal belirteçlerden CRP ve D-dimer değerlerinin aynı grupta anlamlılık düzeyinde daha yüksek, trombosit sayısının ise daha düşük olduğu belirtilmiştir (202). Çalışmamızda, D-dimer tüm hasta grubunda yüksek bulunurken, tromboemboli görülen grupta anlamlı bir yükseklik saptanmamıştır. Öte yandan, diğer çalışmadakine benzer şekilde, yaş ve CRP komplikasyon grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgular, tromboembolik olay görülen hastaların alt solunum yolu enfeksiyonu bulgusu olmasa dahi, ağır hastalık grubunda olabilecekleri düşüncesini doğurmuştur.

Tang ve arkadaşları, pandemi döneminde 183 olguyu değerlendirdikleri bir çalışmada, Covid-19 nedeniyle hayatını kaybeden hasta grubunda D-dimer değerinin hayatta kalan hastalara göre daha yüksek, PTZ ve aPTT değerlerinin ise daha uzun olduğunu ortaya koymuşlardır (203). Çalışmamızda viral solunum yolu enfeksiyonu olgularının hiçbirinde ve tromboembolik komplikasyon gelişen alt grupta koagülasyon parametrelerinde bir anormallik gözlenmemiştir. D-dimer ortalaması yüksek bulunmuş, ancak emboli olan ya da olmayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Zhang ve arkadaşları, Covid-19 hastalarında koagülasyon belirteçlerinde görülen anormal sonuçlara dayanarak, Covid-19 hastalarını influenza hastaları ile karşılaştırdıkları bir çalışma tasarlamışlardır. Pıhtılaşma faktörlerine bakıldığında, COVID-19 kohortunda, influenza kohortuna kıyasla PT ve aPTT değerlerinin daha uzun, INR değerinin daha yüksek, trombin süresinin daha kısa ve fibrinojen değerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. D-dimer her iki grupta da yüksek bulunmuştur. Ancak çalışmada Covid-19 kohortuna yoğun bakım

hastaları dahil edilirken, influenza kohortunda yoğun bakımda yatan hasta olmaması dikkati çeken bir farklılıktır (204).

Yang ve arkadaşları, Zhang ve arkadaşlarının çalışmasına benzer bir tasarımda pediatrik yaş grubunda, Covid-19 ve influenza hastalarında yangı ve koagülasyon belirteçlerini karşılaştırdıkları bir metaanaliz yayınlamışlardır. Bu çalışmada, influenza kohortunda LDH, eritrosit sedimentasyon hızı ve PT anlamlı olarak yüksek bulunurken, CRP, aPTT, mortalite ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gibi özellikler açısından anlamlı bir farklılık saptanmamış olması şaşırtıcıdır (200).

Gelinciklerde influenza ve koagülasyon kaskadını değerlendiren deneysel bir araştırmada, hem aPTT hem PT'de uzama gözlenirken, D-dimer düzeyinde artış tespit edilmiştir (205).

Çalışmamızda koagülasyon belirteçlerinde anormal bir sonuç gözlenmemiş olması nedeniyle, koagülasyon belirteçlerinde görülen anormalliklerin Covid-19 ile daha yakından ilişkili olması muhtemeldir. D-dimer yüksekliğinin ise Covid-19 dışı virüslerde de ortaya çıkabilecek bir sonuç olduğu görüşü, çalışmamızda ve diğer çalışmalarda elde edilen bulgular ile desteklenmiştir.

Hayatı tehdit eden viral enfeksiyonlarda pulmoner mikrotromboz ve vaskülitin histolojik kanıtlarının araştırıldığı bir metaanalizde, influenza ve Covid-19 için venöz tromboemboli riskinin mevcut olduğu, adenovirüs için buna işaret eden olgular bildirildiği vurgulanmış, RSV ve diğer virüsler içinse tromboemboli riskini değerlendiren herhangi bir çalışma olmadığı saptanmıştır (206). RSV ile tromboembolinin ilişkisini inceleyen, tek çalışma, 3 yaşında brakial arter trombozu gelişmiş bir olgunun sunulduğu yayındır (207). Bizim çalışmamız ise, tromboembolik komplikasyonların infleunza, koronavirüsler, adenovirüs ve rinovirüs ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Özellikle tromboembolik komplikasyonların rinovirüs ile olası ilişkisine ait bulguların, literatüre önemli ölçüde katkı sağlayacağına inanıyoruz.

Viral solunum yolu enfeksiyonunda mortaliteyi değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada, Boon ve arkadaşları, 30 günlük mortaliteyi influenza için %11,0, RSV için %10,0 ve rinovirüs için %8,0 saptamıştır (208). RSV ve influenza enfeksiyonlarında mortalite oranlarını karşılaştıran başka bir çalışmada ise, yatan hastalar arasında 30 günlük mortalite RSV için %30, influenza için ise %19 bulunmuştur (209). Çalışmamızda mortalite oranları

Boon ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer olmakla birlikte, onlarınkinden daha yüksek bulunmuştur. Öte yandan, çalışmaya dahil edilen hastalarımızın hem yatan hem de ayakta izlenen hastaları kapsamı nedeniyle mortalite, hastanede yatan hastalara göre daha düşük bulunmuştur; bu bulgular, diğer çalışmalarda elde edilenlerle uyumludur.

Çalışmamıza dahil edilen 42 hastanın IVIG tedavisi aldığı saptanmıştır. Bu tedavinin viral solunum yolu enfeksiyonunda kullanımı ve sağladığı faydaya yönelik kısıtlı sayıda çalışma mevcut olsa da, özellikle pandemi süresince Covid-19 hastalarında ventilatör ihtiyacını ve mortaliteyi azalttığına yönelik yayınlar bulunmaktadır (210).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, Covid-19 dışı viral solunum yolu enfeksiyonlarında tromboembolik olay insidansının arttığını ortaya koymuştur. Bu sonuç, komplikasyon açısından riskli olarak değerlendirilen hasta grupları için tromboemboli gelişmesini önleyici terapötik yaklaşımların uygulanması açısından yol gösterici olacaktır.

Viral enfeksiyon tanısı alan kişiler arasında riskli olanların tanımlanması klinisyenler için zorlayıcı olmakla birlikte, malinite tanısı ve kemoterapi öyküsü olan hastaların yüksek riskli olduğu çalışmamız ile kanıtlanmıştır.

Elde ettiğimiz veriler, hastanede yatarak izlem ya da ayakta izlem kararını vermek açısından, CRP ve LDH'nin özellikle yol gösterici olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle riskli grup belirlendikten sonra hem komplikasyon hem ağır hastalık gelişimi açısından, hastaların ilk değerlendirilmesinde bu iki belirtecin kullanımı önem arz etmektedir.

Koagülasyon belirteçlerinin viral enfeksiyonlarda seyri konusundaki yayınlarda çelişkili bulgular mevcuttur. Çalışmamızda, özellikle Covid-19 ile ilgili çalışmalar ile kıyaslandığında, bu belirteçlerin viral enfeksiyonlardan etkilenmediği kanıtlanmıştır.

Pulmoner tromboembolinin prediktif bir belirteci olan D-dimerin, viral enfeksiyonu olan hastalarda ölçülmesi, komplikasyonların öngörülmesi açısından yol gösterici olabileceğinden, bu ölçümün, günlük pratiğe eklenmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Pulmoner tromboemboli riskini belirleyen skorlama gereçlerinin viral solunum yolu enfeksiyonlarında yol gösterici olmadığı fikri, tüm vaka grubumuzda sadece bir hastada yüksek risk saptamış olmamız ve riski düşük olan bazı hastalarda da tromboembolik komplikasyonlar

ortaya çıkmış olması nedeniyle desteklenmiştir. Bu nedenle, solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda tromboemboli gelişme riskini belirleyecek farklı bir skorlama sistemi geliştirilmesi hayati önem arz etmektedir.

Viral solunum yolu enfeksiyonlarında, klinisyenlerin sadece pulmoner değil serebral ve diğer odaklarda da tromboemboli gelişebileceğinin farkında olması klinik pratikte önemli faydalar sağlayacaktır.

Sonuç olarak viral solunum yolu enfeksiyonlarında, tromboemboli riskinin arttığı akılda bulundurularak, gelecekteki araştırmalar ile bu hasta grubunda kullanılabilecek LDH, CRP, takipne gibi çalışmalarımız ile anlamlı fark yarattığını ortaya koyduğumuz belirteçleri içeren yeni skorlama sistemleri geliştirilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. COVID - Coronavirus Statistics - Worldometer [Internet]. [a.yer 05 Mayıs 2024]. Erişim adresi: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>
2. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. Haziran 2020;7(6):e438-40.
3. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. Nisan 2020;18(4):844-7.
4. Bunce PE, High SM, Nadjafi M, Stanley K, Liles WC, Christian MD. Pandemic H1N1 Influenza Infection and Vascular Thrombosis. *Clin Infect Dis*. 15 Ocak 2011;52(2):e14-7.
5. Smilowitz NR, Subashchandran V, Yuriditsky E, Horowitz JM, Reynolds HR, Hochman JS, vd. Thrombosis in hospitalized patients with viral respiratory infections versus COVID-19. *Am Heart J*. Ocak 2021;231:93-5.
6. White DO, Brown LE. RESPIRATORY VIRUSES. İçinde: *Encyclopedia of Virology* [Internet]. Elsevier; 1999 [a.yer 29 Nisan 2024]. s. 1488-96. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B0122270304002478>
7. Hirsch A. Handbook of geographical and historical pathology [Internet]. C. 1. New Sydenham Society; 1883 [a.yer 12 Mart 2024]. Erişim adresi: <https://www.google.com/books?hl=tr&lr=&id=xOQRAAAAYAAJ&oi=fnd&pg=PR1&dq=Hirsch+A>

.+Handbook+of+Geographical+and+Historical+Pathology.+2nd+ed.+London:+New+Sydenham+Society%3B+1883.&ots=1HqP-t3Eca&sig=MIsrPcvA_6SiZnupYgzlcXaRniM

8. Metzgar D, Myers CA, Russell KL, Faix D, Blair PJ, Brown J, vd. Single Assay for Simultaneous Detection and Differential Identification of Human and Avian Influenza Virus Types, Subtypes, and Emergent Variants. Ng LFP, editör. PLoS ONE. 03 Şubat 2010;5(2):e8995.
9. Influenza Virus on the Developing Egg: I. Changes Associated with the Development of an Egg-passage Strain of Virus - PMC [İnternet]. [a.yer 12 Mart 2024]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2065111/>
10. Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. Lancet; 1933. ;2:66–68.
11. Cheung TKW, Poon LLM. Biology of Influenza A Virus. Ann N Y Acad Sci. Nisan 2007;1102(1):1-25.
12. Hutchinson EC. Influenza Virus. Trends Microbiol. Eylül 2018;26(9):809-10.
13. Ibekwe TS, Kwaghe V, Garba HZ, Ibekwe PU. The Role of Antiviral Drugs in the Case-Management of Respiratory Syncytial Virus, Influenza and COVID-19. (002).
14. Both GW, Sleight MJ, Cox NJ, Kendal AP. Antigenic drift in influenza virus H3 hemagglutinin from 1968 to 1980: multiple evolutionary pathways and sequential amino acid changes at key antigenic sites. J Virol. Ekim 1983;48(1):52-60.
15. Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza Virus: Dealing with a Drifting and Shifting Pathogen. Viral Immunol. Mart 2018;31(2):174-83.
16. Sridhar S, Begom S, Bermingham A, Hoschler K, Adamson W, Carman W, vd. Cellular immune correlates of protection against symptomatic pandemic influenza. Nat Med. Ekim 2013;19(10):1305-12.
17. World Health Organization. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory infections in health care [İnternet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [a.yer 20 Mart 2024]. Erişim adresi: <https://iris.who.int/handle/10665/112656>
18. Yan J, Grantham M, Pantelic J, Bueno De Mesquita PJ, Albert B, Liu F, vd. Infectious virus in exhaled breath of symptomatic seasonal influenza cases from a college community. Proc Natl Acad Sci. 30 Ocak 2018;115(5):1081-6.

19. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, vd. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *The Lancet*. Mart 2018;391(10127):1285-300.
20. Coleman BL, Fadel SA, Fitzpatrick T, Thomas S. Risk factors for serious outcomes associated with influenza illness in high- versus low- and middle-income countries: Systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. Ocak 2018;12(1):22-9.
21. Cate TR. Clinical manifestations and consequences of influenza. *Am J Med*. Haziran 1987;82(6):15-9.
22. Karjalainen J, Nieminen MS, Heikkilä J. Influenza A1 Myocarditis in Conscripts. *Acta Med Scand*. 12 Ocak 1980;207(1-6):27-30.
23. Craver RD, Sorrells K, Gohd R. MYOCARDITIS WITH INFLUENZA B INFECTION: *Pediatr Infect Dis J*. Haziran 1997;16(6):629-30.
24. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, vd. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 25 Ocak 2018;378(4):345-53.
25. Boilard E, Paré G, Rousseau M, Cloutier N, Dubuc I, Lévesque T, vd. Influenza virus H1N1 activates platelets through FcγRIIA signaling and thrombin generation. *Blood*. 01 Mayıs 2014;123(18):2854-63.
26. Clark N, Lynch J. Influenza: Epidemiology, Clinical Features, Therapy, and Prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. Ağustos 2011;32(04):373-92.
27. Coiras MT, Pérez-Breña P, García ML, Casas I. Simultaneous detection of influenza A, B, and C viruses, respiratory syncytial virus, and adenoviruses in clinical samples by multiplex reverse transcription nested-PCR assay. *J Med Virol*. Ocak 2003;69(1):132-44.
28. Hampson AW. Influenza virus antigens and 'antigenic drift'. İçinde: *Perspectives in Medical Virology* [Internet]. Elsevier; 2002 [a.yer 14 Mart 2024]. s. 49-85. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168706902070040>
29. Reed C, Meltzer MI, Finelli L, Fiore A. Public health impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine. *Vaccine*. Mart 2012;30(11):1993-8.
30. Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, Chung JR, Broder KR, Talbot HK, vd.

Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022–23 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 26 Ağustos 2022;71(1):1-28.

31. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TSA, Al Mamun A, vd. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. Mayıs 2014;2(5):395-404.

32. Morris JA, Blount RE, Savage RE. Recovery of Cytopathogenic Agent from Chimpanzees with Goryza. *Exp Biol Med*. 01 Temmuz 1956;92(3):544-9.

33. Collins PL, Melero JA. Progress in understanding and controlling respiratory syncytial virus: Still crazy after all these years. *Virus Res*. Aralık 2011;162(1-2):80-99.

34. Liljeroos L, Krzyzaniak MA, Helenius A, Butcher SJ. Architecture of respiratory syncytial virus revealed by electron cryotomography. *Proc Natl Acad Sci*. 02 Temmuz 2013;110(27):11133-8.

35. Gan SW, Ng L, Lin X, Gong X, Torres J. Structure and ion channel activity of the human respiratory syncytial virus (hRSV) small hydrophobic protein transmembrane domain. *Protein Sci*. Mayıs 2008;17(5):813-20.

36. Hall CB. Respiratory Syncytial Virus and Parainfluenza Virus. *N Engl J Med*. 21 Haziran 2001;344(25):1917-28.

37. Vandini S, Biagi C, Lanari M. Respiratory Syncytial Virus: The Influence of Serotype and Genotype Variability on Clinical Course of Infection. *Int J Mol Sci*. 06 Ağustos 2017;18(8):1717.

38. Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, Park C, Claxton A, vd. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. Nisan 2017;52(4):556-69.

39. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus Infection in Elderly and High-Risk Adults. *N Engl J Med*. 28 Nisan 2005;352(17):1749-59.

40. Hall CB, Douglas RG. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr*. Temmuz 1981;99(1):100-3.

41. Hall CB, Douglas RG, Schnabel KC, Geiman JM. Infectivity of respiratory syncytial

virus by various routes of inoculation. *Infect Immun.* Eylül 1981;33(3):779-83.

42. Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, Wright PF, Graham BS. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Mod Pathol.* Ocak 2007;20(1):108-19.

43. Wong SSM, Yu JWL, Wong KT, Lee N, Lui GCY, Chan PKS, vd. Initial Radiographic Features as Outcome Predictor of Adult Respiratory Syncytial Virus Respiratory Tract Infection. *Am J Roentgenol.* Ağustos 2014;203(2):280-6.

44. Sundaram ME, Meece JK, Sifakis F, Gasser RA, Belongia EA. Medically Attended Respiratory Syncytial Virus Infections in Adults Aged ≥ 50 Years: Clinical Characteristics and Outcomes. *Clin Infect Dis.* 01 Şubat 2014;58(3):342-9.

45. Fisher BT, Danziger-Isakov L, Sweet LR, Munoz FM, Maron G, Tuomanen E, vd. A Multicenter Consortium to Define the Epidemiology and Outcomes of Inpatient Respiratory Viral Infections in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 03 Aralık 2018;7(4):275-82.

46. Danziger-Isakov L, Steinbach WJ, Paulsen G, Munoz FM, Sweet LR, Green M, vd. A Multicenter Consortium to Define the Epidemiology and Outcomes of Pediatric Solid Organ Transplant Recipients With Inpatient Respiratory Virus Infection. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 01 Temmuz 2019;8(3):197-204.

47. Shah DP, Ghantaji SS, Shah JN, El Taoum KK, Jiang Y, Popat U, vd. Impact of aerosolized ribavirin on mortality in 280 allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients with respiratory syncytial virus infections. *J Antimicrob Chemother.* 01 Ağustos 2013;68(8):1872-80.

48. Chemaly RF, Aitken SL, Wolfe CR, Jain R, Boeckh MJ. Aerosolized ribavirin: the most expensive drug for pneumonia. *Transpl Infect Dis.* Ağustos 2016;18(4):634-6.

49. Trang TP, Whalen M, Hilts-Horeczko A, Doernberg SB, Liu C. Comparative effectiveness of aerosolized versus oral ribavirin for the treatment of respiratory syncytial virus infections: A single-center retrospective cohort study and review of the literature. *Transpl Infect Dis.* Nisan 2018;20(2):e12844.

50. Clinical Review Memo - ABRYSSVO (1).pdf.

51. Falsey AR, Williams K, Gymnopoulou E, Bart S, Ervin J, Bastian AR, vd. Efficacy and Safety of an Ad26.RSV.preF–RSV preF Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 16 Şubat 2023;388(7):609-20.

52. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, vd. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 14 Aralık 2023;389(24):2233-44.
53. Van Den Hoogen BG, De Jong JC, Groen J, Kuiken T, De Groot R, Fouchier RAM, vd. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. Haziran 2001;7(6):719-24.
54. Cox R, Williams J. Breaking In: Human Metapneumovirus Fusion and Entry. *Viruses*. 16 Ocak 2013;5(1):192-210.
55. Battles MB, Más V, Olmedillas E, Cano O, Vázquez M, Rodríguez L, vd. Structure and immunogenicity of pre-fusion-stabilized human metapneumovirus F glycoprotein. *Nat Commun*. 16 Kasım 2017;8(1):1528.
56. Schildgen V, Van Den Hoogen B, Fouchier R, Tripp RA, Alvarez R, Manoha C, vd. Human Metapneumovirus: Lessons Learned over the First Decade. *Clin Microbiol Rev*. Ekim 2011;24(4):734-54.
57. Seki M, Yoshida H, Gotoh K, Hamada N, Motooka D, Nakamura S, vd. Severe respiratory failure due to co-infection with human metapneumovirus and *Streptococcus pneumoniae*. *Respir Med Case Rep*. 2014;12:13-5.
58. Honkinen M, Lahti E, Österback R, Ruuskanen O, Waris M. Viruses and bacteria in sputum samples of children with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. Mart 2012;18(3):300-7.
59. Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ, Nylan ES, Formica MA, Hennessey PA, vd. Bacterial Complications of Respiratory Tract Viral Illness: A Comprehensive Evaluation. *J Infect Dis*. 01 Ağustos 2013;208(3):432-41.
60. Lai SH, Liao SL, Wong KS, Lin TY. Preceding human metapneumovirus infection increases adherence of *Streptococcus pneumoniae* and severity of murine pneumococcal pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect*. Nisan 2016;49(2):216-24.
61. Kukavica-Ibrulj I, Hamelin ME, Prince GA, Gagnon C, Bergeron Y, Bergeron MG, vd. Infection with Human Metapneumovirus Predisposes Mice to Severe Pneumococcal Pneumonia. *J Virol*. Şubat 2009;83(3):1341-9.
62. Choi MJ, Song JY, Yang TU, Jeon JH, Noh JY, Hong KW, vd. Acute Myopericarditis

caused by Human Metapneumovirus. *Infect Chemother.* 2016;48(1):36.

63. Fok A, Mateevici C, Lin B, Chandra RV, Chong VHT. Encephalitis-Associated Human Metapneumovirus Pneumonia in Adult, Australia. *Emerg Infect Dis.* Kasım 2015;21(11):2074-6.

64. Weinreich MA, Jabbar AY, Malguria N, Haley RW. New-Onset Myocarditis in an Immunocompetent Adult with Acute Metapneumovirus Infection. *Case Rep Med.* 2015;2015:1-4.

65. Hasvold J, Sjoding M, Pohl K, Cooke CR, Hyzy RC. The role of human metapneumovirus in the critically ill adult patient. *J Crit Care.* Şubat 2016;31(1):233-7.

66. Bonney D, Razali H, Turner A, Will A. Successful treatment of human metapneumovirus pneumonia using combination therapy with intravenous ribavirin and immune globulin. *Br J Haematol.* Haziran 2009;145(5):667-9.

67. Wyde PR, Chetty SN, Jewell AM, Boivin G, Piedra PA. Comparison of the inhibition of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by ribavirin and immune serum globulin in vitro. *Antiviral Res.* Eylül 2003;60(1):51-9.

68. Jochmans D, Van Nieuwkoop S, Smits SL, Neyts J, Fouchier RAM, Van Den Hoogen BG. Antiviral Activity of Favipiravir (T-705) against a Broad Range of Paramyxoviruses *In Vitro* and against Human Metapneumovirus in Hamsters. *Antimicrob Agents Chemother.* Ağustos 2016;60(8):4620-9.

69. Henrickson KJ. Parainfluenza Viruses. *Clin Microbiol Rev.* Nisan 2003;16(2):242-64.

70. Henrickson KJ, Savatski LL. Genetic Variation and Evolution of Human Parainfluenza Virus Type 1 Hemagglutinin Neuraminidase: Analysis of 12 Clinical Isolates. *J Infect Dis.* 01 Kasım 1992;166(5):995-1005.

71. Tao T, Durbin AP, Whitehead SS, Davoodi F, Collins PL, Murphy BR. Recovery of a Fully Viable Chimeric Human Parainfluenza Virus (PIV) Type 3 in Which the Hemagglutinin-Neuraminidase and Fusion Glycoproteins Have Been Replaced by Those of PIV Type 1. *J Virol.* Nisan 1998;72(4):2955-61.

72. Schaap-Nutt A, Higgins C, Amaro-Carambot E, Nolan SM, D'Angelo C, Murphy BR, vd. Identification of human parainfluenza virus type 2 (HPIV-2) V protein amino acid residues that reduce binding of V to MDA5 and attenuate HPIV-2 replication in nonhuman primates. *J Virol.* Nisan 2011;85(8):4007-19.

73. Schomacker H, Hebner RM, Boonyaratanakornkit J, Surman S, Amaro-Carambot E, Collins PL, vd. The C Proteins of Human Parainfluenza Virus Type 1 Block IFN Signaling by Binding and Retaining Stat1 in Perinuclear Aggregates at the Late Endosome. *PLOS ONE*. 15 Şubat 2012;7(2):e28382.
74. Massion PP, Funari CC, Ueki I, Ikeda S, McDonald DM, Nadel JA. Parainfluenza (Sendai) virus infects ciliated cells and secretory cells but not basal cells of rat tracheal epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. Ekim 1993;9(4):361-70.
75. Castleman WL, Brundage-Anguish LJ, Kreitzer L, Neuenschwander SB. Pathogenesis of bronchiolitis and pneumonia induced in neonatal and weanling rats by parainfluenza (Sendai) virus. *Am J Pathol*. Kasım 1987;129(2):277-86.
76. Prince GA, Porter DD. Treatment of parainfluenza virus type 3 bronchiolitis and pneumonia in a cotton rat model using topical antibody and glucocorticosteroid. *J Infect Dis*. Mart 1996;173(3):598-608.
77. Falsey AR, Walsh EE. Viral Pneumonia in Older Adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 Şubat 2006;42(4):518-24.
78. Russell E, Ison MG. Parainfluenza Virus in the Hospitalized Adult. *Clin Infect Dis*. 16 Ekim 2017;65(9):1570-6.
79. Kim YJ, Boeckh M, Englund JA. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients: hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients, and individuals with human immunodeficiency virus infection. *Semin Respir Crit Care Med*. Nisan 2007;28(2):222-42.
80. Paulsen GC, Danziger-Isakov L. Respiratory Viral Infections in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med*. Aralık 2017;38(4):707-26.
81. Ustun C, Slabý J, Shanley RM, Vydra J, Smith AR, Wagner JE, vd. Human parainfluenza virus infection after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, management, mortality, and changes over time. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. Ekim 2012;18(10):1580-8.
82. Chemaly RF, Hanmod SS, Rathod DB, Ghantaji SS, Jiang Y, Doshi A, vd. The characteristics and outcomes of parainfluenza virus infections in 200 patients with leukemia or recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 22 Mart 2012;119(12):2738-45; quiz 2969.

83. Weinberg GA, Erdman DD, Edwards KM, Hall CB, Walker FJ, Griffin MR, vd. Superiority of reverse-transcription polymerase chain reaction to conventional viral culture in the diagnosis of acute respiratory tract infections in children. *J Infect Dis.* 15 Şubat 2004;189(4):706-10.
84. Kuypers J, Campbell AP, Cent A, Corey L, Boeckh M. Comparison of conventional and molecular detection of respiratory viruses in hematopoietic cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* Ağustos 2009;11(4):298-303.
85. Sung AD, Sung JAM, Thomas S, Hyslop T, Gasparetto C, Long G, vd. Universal Mask Usage for Reduction of Respiratory Viral Infections After Stem Cell Transplant: A Prospective Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 Ekim 2016;63(8):999-1006.
86. Atzl I, Helms R. A short history of the common cold. İçinde: *Common Cold* [Internet]. Birkhäuser Basel; 2009 [a.yer 05 Nisan 2024]. s. 1-21. Erişim adresi: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-7643-9912-2_1
87. Pelon W, Mogabgab WJ, Phillips IA, Pierce WE. A cytopathogenic agent isolated from naval recruits with mild respiratory illnesses. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N.* Şubat 1957;94(2):262-7.
88. Price WH. THE ISOLATION OF A NEW VIRUS ASSOCIATED WITH RESPIRATORY CLINICAL DISEASE IN HUMANS. *Proc Natl Acad Sci.* Aralık 1956;42(12):892-6.
89. Mousnier A, Bell AS, Swieboda DP, Morales-Sanfrutos J, Pérez-Dorado I, Brannigan JA, vd. Fragment-derived inhibitors of human N-myristoyltransferase block capsid assembly and replication of the common cold virus. *Nat Chem.* Haziran 2018;10(6):599-606.
90. Staunton DE, Merluzzi VJ, Rothlein R, Barton R, Marlin SD, Springer TA. A cell adhesion molecule, ICAM-1, is the major surface receptor for rhinoviruses. *Cell.* 10 Mart 1989;56(5):849-53.
91. Falsey AR, Branche AR. Rhinoviruses. İçinde: *International Encyclopedia of Public Health* [Internet]. Elsevier; 2017 [a.yer 07 Nisan 2024]. s. 363-9. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128036785003866>
92. Blomqvist S, Roivainen M, Puhakka T, Kleemola M, Hovi T. Virological and serological analysis of rhinovirus infections during the first two years of life in a cohort of children. *J Med Virol.* Şubat 2002;66(2):263-8.

93. Fox JP, Cooney MK, Hall CE, Foy HM. Rhinoviruses in Seattle families, 1975-1979. *Am J Epidemiol.* Kasım 1985;122(5):830-46.
94. Horn ME, Brain E, Gregg I, Yealland SJ, Inglis JM. Respiratory viral infection in childhood. A survey in general practice, Roehampton 1967-1972. *J Hyg (Lond).* Nisan 1975;74(2):157-68.
95. D'Alessio DJ, Meschievitz CK, Peterson JA, Dick CR, Dick EC. Short-duration exposure and the transmission of rhinoviral colds. *J Infect Dis.* Ağustos 1984;150(2):189-94.
96. Pitkäranta A, Arruda E, Malmberg H, Hayden FG. Detection of rhinovirus in sinus brushings of patients with acute community-acquired sinusitis by reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol.* Temmuz 1997;35(7):1791-3.
97. Gern JE, Galagan DM, Jarjour NN, Dick EC, Busse WW. Detection of rhinovirus RNA in lower airway cells during experimentally induced infection. *Am J Respir Crit Care Med.* Mart 1997;155(3):1159-61.
98. D'Alessio DJ, Peterson JA, Dick CR, Dick EC. Transmission of experimental rhinovirus colds in volunteer married couples. *J Infect Dis.* Ocak 1976;133(1):28-36.
99. HENDLEY JO, GWALTNEY JM JR. MECHANISMS OF TRANSMISSION OF RHINOVIRUS INFECTIONS. *Epidemiol Rev.* 01 Ocak 1988;10(1):242-58.
100. An investigation of the possible transmission of Rhinovirus colds through indirect contact. - PMC [Internet]. [a.yer 09 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2130306/>
101. Gwaltney JM, Hendley JO, Simon G, Jordan WS. Rhinovirus infections in an industrial population. II. Characteristics of illness and antibody response. *JAMA.* 06 Kasım 1967;202(6):494-500.
102. Calvo C, Pozo F, García-García ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Pérez-Breña P, vd. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. Haziran 2010;99(6):883-7.
103. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, vd. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med.* 30 Temmuz 2015;373(5):415-27.

104. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, vd. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. Nisan 2000;19(4):293-8.
105. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RTR, Werno AM, vd. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*. Ocak 2008;63(1):42-8.
106. Fg H, Dt H, Tl C, K K, Ec C, Sa V, vd. Efficacy and safety of oral pleconaril for treatment of colds due to picornaviruses in adults: results of 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 15 Haziran 2003 [a.yer 09 Nisan 2024];36(12). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12802751/>
107. Hayden FG, Turner RB, Gwaltney JM, Chi-Burris K, Gersten M, Hsyu P, vd. Phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of rupintrivir nasal spray 2-percent suspension for prevention and treatment of experimentally induced rhinovirus colds in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. Aralık 2003;47(12):3907-16.
108. Wald J, Pasin M, Richter M, Walther C, Mathai N, Kirchmair J, vd. Cryo-EM structure of pleconaril-resistant rhinovirus-B5 complexed to the antiviral OBR-5-340 reveals unexpected binding site. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17 Eylül 2019;116(38):19109-15.
109. Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture - PubMed [Internet]. [a.yer 11 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13134217/>
110. Jawetz E, Kimura S, Nicholas AN, Thygeson P, Hanna L. new type of APC virus from epidemic keratoconjunctivitis. *Science*. 16 Aralık 1955;122(3181):1190-1.
111. Hilleman MR, Werner JH. Recovery of new agent from patients with acute respiratory illness. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N*. Ocak 1954;85(1):183-8.
112. Relation of the New Respiratory Agents to Acute Respiratory Diseases - PMC [Internet]. [a.yer 11 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1622955/>
113. Trentin JJ, Yabe Y, Taylor G. The quest for human cancer viruses. *Science*. 14 Eylül 1962;137(3533):835-41.
114. Fox JP, Hall CE, Cooney MK. The Seattle Virus Watch. VII. Observations of

adenovirus infections. *Am J Epidemiol.* Nisan 1977;105(4):362-86.

115. Vento TJ, Prakash V, Murray CK, Brosch LC, Tchandja JB, Cogburn C, vd. Pneumonia in Military Trainees: A Comparison Study Based on Adenovirus Serotype 14 Infection. *J Infect Dis.* 15 Mayıs 2011;203(10):1388-95.

116. De Mezerville MH, Tellier R, Richardson S, Hébert D, Doyle J, Allen U. Adenoviral Infections in Pediatric Transplant Recipients: A Hospital-Based Study. *Pediatr Infect Dis J.* Eylül 2006;25(9):815-8.

117. Humar A, Kumar D, Mazzulli T, Razonable RR, Moussa G, Paya CV, vd. A surveillance study of adenovirus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* Ekim 2005;5(10):2555-9.

118. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 06 Eylül 2005;102(36):12891-6.

119. Kapoor A, Slikas E, Simmonds P, Chieochansin T, Naeem A, Shaukat S, vd. A newly identified bocavirus species in human stool. *J Infect Dis.* 15 Ocak 2009;199(2):196-200.

120. Jartti T, Hedman K, Jartti L, Ruuskanen O, Allander T, Söderlund-Venermo M. Human bocavirus—the first 5 years. *Rev Med Virol.* 2012;22(1):46-64.

121. Kahn JS, Kesebir D, Cotmore SF, D'Abramo A, Cosby C, Weibel C, vd. Seroepidemiology of human bocavirus defined using recombinant virus-like particles. *J Infect Dis.* 01 Temmuz 2008;198(1):41-50.

122. Berry DM, Cruickshank JG, Chu HP, Wells RJ. THE STRUCTURE OF INFECTIOUS BRONCHITIS VIRUS. *Virology.* Temmuz 1964;23:403-7.

123. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci.* Nisan 1967;57(4):933-40.

124. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol.* Nisan 2020;42(1):3-11.

125. Walsh EE, Shin JH, Falsey AR. Clinical Impact of Human Coronaviruses 229E and OC43 Infection in Diverse Adult Populations. *J Infect Dis.* 15 Kasım 2013;208(10):1634-42.

126. Lew TWK, Kwek TK, Tai D, Earnest A, Loo S, Singh K, vd. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. JAMA. 16 Temmuz 2003;290(3):374-80.
127. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med. 23 Mart 1998;158(6):585-93.
128. Kostadima E, Zakynthinos E. Pulmonary embolism: pathophysiology, diagnosis, treatment. Hell J Cardiol HJC Hell Kardiologike Epitheorese. 2007;48(2):94-107.
129. Matta F, Yaekoub AY, Stein PD. Human immunodeficiency virus infection and risk of venous thromboembolism. Am J Med Sci. Kasım 2008;336(5):402-6.
130. Görek A, Akçay S, Ibiş OA, Atar I, Eyüboğlu FO. Herpes simplex virus infection, massive pulmonary thromboembolism, and right atrial thrombi in a single patient: case report. Heart Lung J Crit Care. 2007;36(2):148-53.
131. Abgueguen P, Delbos V, Ducancelle A, Jomaa S, Fanello S, Pichard E. Venous thrombosis in immunocompetent patients with acute cytomegalovirus infection: a complication that may be underestimated. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. Temmuz 2010;16(7):851-4.
132. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. Vasc Med Lond Engl. Ekim 2020;25(5):471-8.
133. Schouten M, de Boer JD, van der Sluijs KF, Roelofs JJTH, van't Veer C, Levi M, vd. Impact of endogenous protein C on pulmonary coagulation and injury during lethal H1N1 influenza in mice. Am J Respir Cell Mol Biol. Ekim 2011;45(4):789-94.
134. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation - PMC [Internet]. [a.yer 02 Mayıs 2024]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7370334/>
135. Ogata K, Yagawa K, Hayashi S, Ogino H, Miyagawa Y, Miyazaki M, vd. Thrombosis-Inducing Activity in Plasma of Patients with Acute Respiratory Tract Infection Disappears after Treatment. Respiration. 20 Ocak 2009;58(3-4):176-80.
136. van der Poll T, Büller HR, ten Cate H, Wortel CH, Bauer KA, van Deventer SJ, vd. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. N Engl J

Med. 07 Haziran 1990;322(23):1622-7.

137. Choi G, Schultz MJ, Levi M, van der Poll T. The relationship between inflammation and the coagulation system. *Swiss Med Wkly*. 04 Mart 2006;136(9-10):139-44.

138. Lampl L, Helm M, Specht A, Bock KH, Hartel W, Seifried E. [Blood coagulation parameters as prognostic factors in multiple trauma: can clinical values be an early diagnostic aid?]. *Zentralbl Chir*. 1994;119(10):683-9.

139. Davis AE. Biological effects of C1 inhibitor. *Drug News Perspect*. 2004;17(7):439.

140. Ikeda K, Nagasawa K, Horiuchi T, Tsuru T, Nishizaka H, Niho Y. C5a induces tissue factor activity on endothelial cells. *Thromb Haemost*. Şubat 1997;77(2):394-8.

141. Gieseler F, Ungefroren H, Settmacher U, Hollenberg MD, Kaufmann R. Proteinase-activated receptors (PARs) – focus on receptor-receptor-interactions and their physiological and pathophysiological impact. *Cell Commun Signal CCS*. 2013;11:86.

142. Sutherland MR, Friedman HM, Pryzdial ELG. Thrombin enhances herpes simplex virus infection of cells involving protease-activated receptor 1. *J Thromb Haemost JTH*. Mayıs 2007;5(5):1055-61.

143. Mackman N, Antoniak S. Roles of PAR1 and PAR2 in viral myocarditis. *Thromb Res*. Mayıs 2014;133 Suppl 1(0 1):S18-20.

144. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, vd. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 09 Temmuz 2020;383(2):120-8.

145. Antoniak S, Mackman N. Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection. *Blood*. 24 Nisan 2014;123(17):2605-13.

146. Khoufache K, Berri F, Nacken W, Vogel AB, Delenne M, Camerer E, vd. PAR1 contributes to influenza A virus pathogenicity in mice. *J Clin Invest*. 02 Ocak 2013;123(1):206-14.

147. Antoniak S, Owens AP, Baunacke M, Williams JC, Lee RD, Weithäuser A, vd. PAR-1 contributes to the innate immune response during viral infection. *J Clin Invest*. 01 Mart 2013;123(3):1310-22.

148. Rasmussen LD, Dybdal M, Gerstoft J, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, vd. HIV and risk of venous thromboembolism: a Danish nationwide population-based cohort study. *HIV Med*.

149. Crum-Cianflone NF, Weekes J, Bavaro M. Review: thromboses among HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS Patient Care STDs*. Ekim 2008;22(10):771-8.

150. Tahir M, Sinha S, Sharma SK, Mitsuyasu RT. Immune reconstitution inflammatory syndrome manifesting as disseminated tuberculosis, deep venous thrombosis, encephalopathy and myelopathy. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2008;50(4):363-4.

151. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M, vd. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. Nisan 2010;10(4):251-61.

152. Sullivan PS, Dworkin MS, Jones JL, Hooper WC. Epidemiology of thrombosis in HIV-infected individuals. The Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Project. *AIDS Lond Engl*. 18 Şubat 2000;14(3):321-4.

153. Vorlicky LN, Balfour HH. Cytomegalovirus and renal vein thrombosis in a newborn infant. *Am J Dis Child* 1960. Mayıs 1974;127(5):742-4.

154. Paran Y, Shalev V, Steinvil A, Justo D, Zimmerman O, Finn T, vd. Thrombosis following acute cytomegalovirus infection: a community prospective study. *Ann Hematol*. 01 Temmuz 2013;92(7):969-74.

155. Atzmony L, Halutz O, Avidor B, Finn T, Zimmerman O, Steinvil A, vd. Incidence of cytomegalovirus-associated thrombosis and its risk factors: a case-control study. *Thromb Res*. Aralık 2010;126(6):e439-443.

156. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, vd. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet Lond Engl*. 20 Aralık 1997;350(9094):1795-8.

157. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing Clinical Probability of Pulmonary Embolism in the Emergency Ward: A Simple Score. *Arch Intern Med*. 08 Ocak 2001;161(1):92.

158. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, vd. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;99(01):229-34.

159. Klok FA, Mos ICM, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, vd. Simplification of the Revised Geneva Score for Assessing Clinical Probability of Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med.* 27 Ekim 2008;168(19):2131.
160. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, vd. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH.* Mayıs 2010;8(5):957-70.
161. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, vd. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* Mayıs 2009;101(5):886-92.
162. Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Eur Heart J.* 08 Aralık 2007;29(1):96-103.
163. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med.* 16 Aralık 2004;351(25):2611-8.
164. Lavallée P, Perchaud V, Gautier-Bertrand M, Grabli D, Amarenco P. Association Between Influenza Vaccination and Reduced Risk of Brain Infarction. *Stroke.* Şubat 2002;33(2):513-8.
165. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* Temmuz 2020;18(7):1559-61.
166. Mei F, Fan J, Yuan J, Liang Z, Wang K, Sun J, vd. Comparison of Venous Thromboembolism Risks Between COVID-19 Pneumonia and Community-Acquired Pneumonia Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Eylül 2020;40(9):2332-7.
167. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, vd. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 18 Ağustos 2020;173(4):268-77.
168. Kelly-Hayes M, Wolf PA, Kase CS, Brand FN, McGuirk JM, D'Agostino RB. Temporal Patterns of Stroke Onset. *Stroke.* Ağustos 1995;26(8):1343-7.
169. Rothwell PM, Wroe SJ, Slattery J, Warlow CP. Is stroke incidence related to season or temperature? The Oxfordshire Community Stroke Project. *Lancet Lond Engl.* 06 Nisan

1996;347(9006):934-6.

170. Saposnik G, Bushnell C, Coutinho JM, Field TS, Furie KL, Galadanci N, vd. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke*. Mart 2024;55(3):e77-90.

171. Simonetto M, Wechsler PM, Merkler AE. Stroke Treatment in the Era of COVID-19: a Review. *Curr Treat Options Neurol*. Nisan 2022;24(4):155-71.

172. Macko RF, Ameriso SF, Gruber A, Griffin JH, Fernandez JA, Barndt R, vd. Impairments of the protein C system and fibrinolysis in infection-associated stroke. *Stroke*. Kasım 1996;27(11):2005-11.

173. Grau AJ, Urbanek C, Palm F. Common infections and the risk of stroke. *Nat Rev Neurol*. Aralık 2010;6(12):681-94.

174. Johansson M, Johansson L, Lind M. Incidence of venous thromboembolism in northern Sweden (VEINS): a population-based study. *Thromb J*. 04 Mart 2014;12:6.

175. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. Ekim 2020;4(7):1178-91.

176. Potere N, Valeriani E, Candeloro M, Tana M, Porreca E, Abbate A, vd. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 02 Temmuz 2020;24(1):389.

177. Wang Y, Shi L, Yang H, Duan G, Wang Y. Pooled prevalence of deep vein thrombosis among coronavirus disease 2019 patients. *Crit Care*. 28 Temmuz 2020;24:466.

178. Trimaille A, Curtiaud A, Marchandot B, Matsushita K, Sato C, Leonard-Lorant I, vd. Venous thromboembolism in non-critically ill patients with COVID-19 infection. *Thromb Res*. Eylül 2020;193:166-9.

179. Smilowitz NR, Subashchandran V, Newman J, Barfield ME, Maldonado TS, Brosnahan SB, vd. Risk of thrombotic events after respiratory infection requiring hospitalization. *Sci Rep*. 18 Şubat 2021;11(1):4053.

180. Kirsch B, Aziz M, Kumar S, Burke M, Webster T, Immadi A, vd. Wells Score to Predict Pulmonary Embolism in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Am J Med*. Mayıs 2021;134(5):688-

181. 2023 - 2024 Haftalık İnfluenza Raporları [İnternet]. [a.yer 29 Mayıs 2024]. Erişim adresi: <https://grip.saglik.gov.tr/tr/2023-2024-haftal%C4%B1k-i%C4%B1nfluenza-raporlar%C4%B1.html>

182. National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System | CDC [İnternet]. [a.yer 31 Mayıs 2024]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/index.html>

183. Dimakakos E, Grapsa D, Vathiotis I, Papaspiliou A, Panagiotarakou M, Manolis E, vd. H1N1-Induced Venous Thromboembolic Events? Results of a Single-Institution Case Series. Open Forum Infect Dis. 20 Aralık 2016;3(4):ofw214.

184. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, vd. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 01 Ağustos 2020;18(8):1995-2002.

185. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis), Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, vd. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med. Haziran 2020;46(6):1089-98.

186. Sheth AR, Grewal US, Patel HP, Thotamgari SR, Patel S, Desai R, vd. Inpatient cardiovascular outcomes in patients with cancer affected by viral influenza infection. Postgrad Med J. 30 Haziran 2023;99(1173):701-7.

187. Bunce PE, High SM, Nadjafi M, Stanley K, Liles WC, Christian MD. Pandemic H1N1 Influenza Infection and Vascular Thrombosis. Clin Infect Dis. 15 Ocak 2011;52(2):e14-7.

188. Van Wissen M, Keller TT, Ronkes B, Gerdes VE, Zaaier HL, Van Gorp EC, vd. Influenza infection and risk of acute pulmonary embolism. Thromb J. 2007;5(1):16.

189. Simonetto M, Wechsler PM, Merkler AE. Stroke Treatment in the Era of COVID-19: a Review. Curr Treat Options Neurol. 01 Nisan 2022;24(4):155-71.

190. Uzun G, Zlamal J, Althaus K, Bevot A, Hennersdorf F, Wolska N, vd. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia due to heparin-independent anti-PF4 antibodies after adenovirus infection. Haematologica. 2024;109(6):2010-5.

191. Muhammad S, Haasbach E, Kotchourko M, Strigli A, Krenz A, Ridder DA, vd.

Influenza Virus Infection Aggravates Stroke Outcome. *Stroke*. Mart 2011;42(3):783-91.

192. Maas C, Renné T. Coagulation factor XII in thrombosis and inflammation. *Blood*. 26 Nisan 2018;131(17):1903-9.

193. Günther A, Mosavi P, Heinemann S, Ruppert C, Muth H, Markart P, vd. Alveolar Fibrin Formation Caused by Enhanced Procoagulant and Depressed Fibrinolytic Capacities in Severe Pneumonia: Comparison with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Şubat 2000;161(2):454-62.

194. Nguyen TN, Qureshi MM, Klein P, Yamagami H, Abdalkader M, Mikulik R, vd. Global Impact of the COVID-19 Pandemic on Cerebral Venous Thrombosis and Mortality. *J Stroke*. 31 Mayıs 2022;24(2):256-65.

195. Bigdelian H, Sedighi M, Sabri MR, Dehghan B, Pourmoghaddas Z, Saleh R, vd. Right Atrial Thrombus in a COVID-19 Child Treated Through Cardiac Surgery. *Front Cardiovasc Med*. 12 Kasım 2020;7:579522.

196. Arora GS, Madisetty DBS. Right Atrial Thrombus and Submassive Pulmonary Embolism in a COVID-19-Infected Patient: A Case Report. *Cureus*. 15(7):e42221.

197. Anthi A, Konstantonis D, Theodorakopoulou M, Apostolopoulou O, Karampela I, Konstantopoulou G, vd. A Severe COVID-19 Case Complicated by Right Atrium Thrombus. *Am J Case Rep*. 23 Eylül 2020;21:e926915-1-e926915-4.

198. Franco-Moreno A, Brown-Lavalle D, Campos-Arenas M, Rodríguez-Ramírez N, Muñoz-Roldán C, Rubio-Aguilera AI, vd. Acute phase characteristics and long-term complications of pulmonary embolism in COVID-19 compared to non-COVID-19 cohort: a large single-centre study. *BMC Pulm Med*. 18 Ocak 2023;23:25.

199. Hendy RM, Elawady MA, EL Kareem HMA. Role of lactate dehydrogenase and other biomarkers in predicting prognosis of community-acquired pneumonia. *Egypt J Bronchol*. 01 Aralık 2019;13(4):539-44.

200. Yang Y, Zheng Q, Yang L, Wu L. Comparison of inflammatory markers, coagulation indicators and outcomes between influenza and COVID-19 infection amongst children: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 01 Mayıs 2024;10(10):e30391.

201. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, vd. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease

2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 22 Mayıs 2020;m1966.

202. Aydın NN, Aydın M, İba Yılmaz S. Evaluation of Hematological, Inflammatory and Coagulation Biomarkers as an Indicator of COVID-19 Severity. *Flora J Infect Dis Clin Microbiol*. 01 Haziran 2023;28(2):188-97.

203. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. Nisan 2020;18(4):844-7.

204. Zhang J, Huang X, Ding D, Tao Z. Platelet-driven coagulopathy in COVID-19 patients: in comparison to seasonal influenza cases. *Exp Hematol Oncol*. Aralık 2021;10(1):34.

205. Goeijenbier M, Van Gorp EC, Van Den Brand JM, Stittelaar K, Bakhtiari K, Roelofs JJ, vd. Activation of coagulation and tissue fibrin deposition in experimental influenza in ferrets. *BMC Microbiol*. 2014;14(1):134.

206. Dolby HW, Potey P, Wilder-Smith AB, Clohisey S, Millar JE, Baillie JK, vd. Histological Evidence of Pulmonary Microthrombosis and Vasculitis in Life-Threatening Respiratory Virus Diseases. *Open Forum Infect Dis*. 28 Aralık 2020;8(2):ofaa640.

207. Chechani V, Tadvi H, Bhimani U. Arterial Thrombosis Complicating Respiratory Syncytial Virus Infection. *J Pediatr Assoc India*. Aralık 2020;9(4):157.

208. Boon H, Meinders A, Van Hannen EJ, Tersmette M, Schaftenaar E. Comparative analysis of mortality in patients admitted with an infection with influenza A/B virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, metapneumovirus or SARS-CoV-2. *Influenza Other Respir Viruses*. Ocak 2024;18(1):e13237.

209. Atamna A, Babich T, Froimovici D, Yahav D, Sorek N, Ben-Zvi H, vd. Morbidity and mortality of respiratory syncytial virus infection in hospitalized adults: Comparison with seasonal influenza. *Int J Infect Dis*. Şubat 2021;103:489-93.

210. Kwapisz D, Bogusławska J. Intravenous immunoglobulins (IVIG) in severe/critical COVID-19 adult patients. *Biomed Pharmacother*. Temmuz 2023;163:114851.



8. EKLER

Ege Ünv. Evrak Tarih ve Sayısı: 29.08.2023-E.1430738



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-99166796-050.06.04-1430738
Konu : Onay Kararı 23-8T/70

Prof. Dr. Hüsnü PULLUKÇU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız " **PCR ile Kanıtlanmış Viral Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Tromboembolik Olayların ve Koagülasyon Belirteçlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi** " konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz onay kararı ekte sunulmaktadır.

Başvuru dosyasının araştırmanın yürütüleceği kuruma iletilerek kurum iznini gösterir belgenin alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin (daha öncesinde sunulmamış ise) Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Ayrıca ilgili mevzuat gereği araştırmaya başlama bildiriminin, bir yıllık süreyi aşması durumunda Yıllık Bildirimlerin, Ciddi Advers Olay bildirimlerinin, bitirme tarihinin ve sonuç raporunun kurulumuza sunulması ve her türlü yazışmanın araştırma tam adı/kodu, karar, tarih ve sayısı bildirilerek Etik Kurul Bilgilendirme formu ile yapılması gerekmektedir.

Yazımızın bir örneğinin diğer araştırma merkezlerine ve destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Güzide AKSU
Kurul Başkanı