

2. Grip Sezonunda Dolaşan Diğer Solunum Virüsleri

Doç. Dr. İmran SAĞLIK

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Tüm dünyada viral solunum yolu virüslerinin neden olduğu enfeksiyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Solunum yollarını hedef alan Rinovirüsler, Koronavirüsler, RSV, metapneumovirüs, parainfluenza ve influenza virüsler nezleden pnömoniye kadar geniş bir klinik tabloya neden olurlar. Normal sağlıklı bireylerde çoğunlukla hafif klinik seyir görülmektedir. Özellikle küçük çocuklar, komorbid hastalığı olanlar, yaşlılar ve immün düşkün kişiler viral solunum yolu enfeksiyon etkenlerine daha duyarlıdır. Grip mevsiminde birçok solunum yolu viral etkeninin görülme sıklığı artmaktadır. Son yıllarda tanı alanında yaşanan teknolojik gelişmelerle hem bilinen hem de yeni viral solunum yolu etkenlerinin tanımlanması kolaylaşmıştır. Özellikle multipleks moleküler testler yaygın bilinen solunum yolu virüslerinin yanında nadir görülen patojenleri de tanımlayabilmektedir. Viral etkenlerin pnömoni tablosundaki rolleri araştırılmaya ve tartışılmaya devam etmektedir.

I. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Solunum yolu enfeksiyonları (SYE) tüm dünyada yaygın görülen enfeksiyonlardır. SYE'de alt solunum yollarının etkilenmesi, özellikle akciğer parankiminin tutulumuyla ortaya çıkan pnömoni tablosu morbidite ve mortaliteyi arttıran en önemli etkidir. Pnömoni, tarihsel ve küresel olarak bakıldığında, ağırlıklı olarak bakteriyel patojenlerin neden olduğu bir enfeksiyon olarak kabul edilir. Pnömonide bakteriyel patojenlerin baskın etkenler olduğu kanısı, yakın zamanda tanıma yeni teknolojilerin kullanılması ve sonuçların epidemiyolojik verilere yansması nedeniyle sorgulanmaktadır. Mikrobiyolojik tanıdaki gelişmelerle sporadik, endemik veya mevsimsel dağılım gösteren viral etkenlerin tanımlanma oranlarında artış görülmektedir. Aynı zamanda viral pnömoni dendiğinde ilk akla gelen İnfluenza virüs'ün yanında daha önce tanımlanamayan veya yeni ortaya çıkan

etkenler hızlı şekilde tanımlanabilmektedir. Örneğin; insanlarda enfeksiyona neden olan Metapnömovirüs (MPV) (2001), Koronavirüs NL63 (2004), Koronavirüs HKU1 (2004) ve Bokavirüs (2005) 2000'li yıllarda tanımlanan solunum virüsleridir (1-4).

Bazı solunum virüsleri neden oldukları ciddi pnömoni vakaları ve yüksek ölüm oranlarıyla seyreden salgınlarının yıkıcı etkileriyle insanlık tarihi kayıtlarına geçmektedir. Viral solunum yolu salgını dendiğinde ilk akla gelen İnfluenza A'nın neden olduğu 1918-1919 grip salgını yaklaşık 40 milyon ölüme neden oldu (5). Sonraki yıllarda farklı İnfluenza türleriyle daha küçük salgınlar da ortaya çıktı. Koronavirüs salgınları neden oldukları ağır enfeksiyonlar ve ölümlerle ön plana çıkmaya başladı. Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) 2003 yılında %11 vaka-ölüm oranıyla 900; (6) Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory syndrome; MERS) 2012 yılında %34.4 vaka-ölüm

oranıyla 858 ölüme neden oldu (7). Son olarak 2019'un sonunda başlayan SARS-CoV-2 kaynaklı Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) viral pnömonilerin hızlı yayılma ve ciddi hastalığa neden olma potansiyelinin en güncel ve dramatik örneğidir. COVID-19 pandemisinin sağlık alanında olduğu kadar; sosyal ve ekonomik alanlardaki olumsuz etkileri halen devam etmektedir. Tüm bu yeni tanımlanan solunumsal viral etkenler ve salgınlar, pnömönide virüslerin etkisine dikkat çekerek, antimikrobiyal yönetimin düzenlenmesini ve yeni antiviral tedavi stratejilerinin geliştirilmesini zorunlu hale getirdi.

Klinik olarak pnömöni düşünülen vakalarda bakteriyel veya viral etioloji ayrımı yanında spesifik etiolojik tanının yapılması hem klinik tablonun yönetilmesi hem de olası bulaşların engellenmesi için yararlıdır. Spesifik etiolojik tanı; gereksiz antibakteriyel ve antiviral kullanımını engelleyerek dirençli suşların gelişmesini engelleyebilir. Ancak etken olma olasılığı olan her patojen için spesifik bir tedavi seçeneği olmayabilir veya gerekemeyebilir. Bu nedenle ampirik tedaviyle ilgili kararlarda en olası patojen (veya patojenleri) belirlemek için klinik ve epidemiyolojik özelliklerin bilinmesi gereklidir. Erişkin yaş grubunda başlıca pnömöni etkeni olmaya devam eden İnfluenza virüsler için antiviral tedavi seçeneği mevcuttur. Ancak diğer viral patojenler için spesifik tedavi seçenekleri ve bunların etkinlikleri kısıtlıdır. İnfluenza virüsler ilgili bölümde ayrıntılı olarak sunulmuştur. Ayrıca içinde bulunduğumuz bu özel süreçte (ülkemiz için Mart 2020 tarihinden şimdiki zamana dek) en sık viral solunum yolu etkeni olarak karşımıza çıkan SARS-CoV-2 ilgili bölümde ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Bu yazıda temel olarak erişkin yaş grubundaki diğer solunum yolu viral etkenlerinin sunulması amaçlanmaktadır. Ancak konu bütünlüğü açısından bazı kısımlar kısmen geniş tutulmuştur.

II. EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada her yıl görülen yaklaşık 450 milyon pnömöni vakasından 200 milyonunun (100 milyon çocuk ve 100 milyon yetişkin olmak üzere) viral pnömöni olduğu kabul edilmektedir. Toplum kökenli viral pnömöni çocuklarda özellikle de beş yaşın altında daha sık (%43-67) görülmektedir. Yetişkinlerde ise genç ve ileri yaş grubunda (75 yaşın üzeri) sıklık artmakta ve toplum kökenli pnömonilerin %15-56'sından virüsler sorumlu tutulmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde insidans daha yüksektir. Genel olarak bağışıklığı baskılanmış ve komorbiditesi olan kişiler hastalığa daha duyarlıdır (8,9).

Viral solunum yolu etkenlerinin dağılımı yaş, bireysel immün yanıt ve coğrafi olarak farklı olabildiği gibi; mevsimsel özelliklere bağlı olarak da değişmektedir. Ülkemizde solunum yolu virüslerinin mevsimsel olarak dağılımını inceleyen araştırmacılar %44.4'ünün kış, %27'sinin ilkbahar, %20.3'ünün sonbahar ve %8.3'ünün yaz aylarında izole edildiğini bildirmektedirler (9,10). Çocukluk çağı toplum kaynaklı viral pnömonilerinde etken virüsler ve yaklaşık olarak görülme oranları; Solunum sinsitiyal virüs (RSV) (%11), İnfluenza virüsler (%10), Parainfluenza virüsler (PIV) (%8), Rinovirüs (%18), Koronavirüsler (%7), Adenovirüs (%3-6), MPV (%8) ve Bokavirüs (%5) olarak sıralanabilir (8, 9). Yetişkinlerde toplum kaynaklı viral pnömonilerinde etken virüsler ve yaklaşık olarak görülme oranları ise; en sık İnfluenza virüsler (%8) olmak üzere, Adenovirüs (%2), Rinovirüs (%6), PIV (%2), RSV (%3), Koronavirüsler (%5) (2020 itibarı ile SARS-CoV-2 öne çıkmıştır) ve MPV (%1) olarak sıralanabilir. Çocuklarda başlıca etken olan RSV ileri yaş grubunda (> 65 yaş) tekrar karşımıza çıkmaktadır (9,11,12). Tanıda Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction: PCR) temelli multipleks tanı testlerinin yaygın kullanılmasıyla Rinovirüs epidemiyolojik olarak öne çıkmıştır ve günümüzde üst solunum yolu örneklerinde hatta alt solunum yolu örneklerinde sık saptanabilmektedir (13,14). Ancak Rinovirüs'ün alt SYE'deki rolüyle ilgili tartışmalar devam etmektedir.

Özel hasta gruplarında etkenler değişebilmektedir. Bağışıklığı baskılanmış hasta terimi çok geniş bir kavram olup; immün sistemi baskılayan medikal tedavi uygulananlar, altta yatan hastalığı olanlar, mukokütanöz bariyerleri bozulanlar, nötropenik veya lenfopenik hastalar gibi farklı sınıflandırmalar yapılabilir. Genel bir bakış açısıyla bu hasta grubunda klinik şüphe ve radyolojik incelemede yaygın infiltrasyon varlığında toplum kökenli viral pnömöni etkenlerinin yanında CMV, HSV, RSV hatta VZV akla gelmelidir (15,16). Konu ilgili kısımda ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

Tanı teknolojilerindeki gelişmelerin yanında, toplumsal veya sağlık alanında yaşanan diğer bazı gelişmeler epidemiyolojiyi etkileyebilmektedir. Mesela su çiçeği hastalığının aşılama programıyla azalması sonucu hastalığın komplikasyonu olan pnömöni oranı da azaldı (17). SARS-CoV-2 pandemisinde 2020-2021 grip sezonunda, diğer solunum yolu viral etkenlerinin sıklığının artması ve olası ko-enfeksiyonlar nedeniyle gerek ayırıcı tanıda gerekse klinik seyirde sıkıntılar yaşanacağı endişesi oldu. Ancak korku-

lan olmadı hatta önceki yıllarla kıyaslandığında solunumsal viral etkenlerin görülme sıklığında ciddi azalma gözlemlendi (18,19). Partridge ve ark. pandemi sırasında solunum yolu virüslerinin pozitiflik oranının önceki yıllara kıyaslandığında %29.9'dan %9.9'a düştüğünü ifade etmektedirler (20). Bir diğer çalışma benzer şekilde SARS-CoV-2 dışındaki solunum yolu patojenlerinin sıklığının azaldığını ve COVID-19 hastalarında ko-enfeksiyon oranlarının düşük olduğunu göstermektedir (21). Ülkemizden Harun ve ark. önceki yıllarda yaklaşık %17.5 olan İnfluenza virus pozitifliğinin henüz yayınlanmamış olan çalışmalarında 2020-2021 grip sezonunda %2.3'e düştüğünü, solunum yolu patojenlerinin sıklığının azaldığını tespit etmişlerdir. (22). Yaşanan bu durum, yaygın maske kullanımı ve toplumsal izolasyon önlemleriyle birlikte viral interferans mekanizmalarının katkısıyla da ortaya çıkmış olabilir (19). Nitekim Dee ve ark. Rinovirüs'ün SARS-CoV-2 replikasyonunu engelleyen bir interferon yanıtını tetiklediğini; buna dayanarak Rinovirüs'ün artmasının COVID-19 vakalarının sayısını azaltabileceğini iddia etmektedirler (23). Güncel bir başka çalışmada sosyal izolasyon kısıtlamalarıyla SARS-CoV-2, Rinovirüs, MPV ve İnfluenza virüs dolaşımında belirgin azalma olduğu ve kısıtlamaların kalkmasıyla ilk olarak Rinovirüs'te bir artış gözlemlendiği bildirilmektedir (24). Rinovirüs'ün hücre içine girmek için bağlandığı ICAM-1 reseptörünün hem solunum yolları hem de vasküler endotelde yüksek miktarda ekspresyonunun sağladığı avantaj veya zarfsız bir virüs olan Rinovirüs'ün dış ortam şartlarına kısmen daha dayanıklı olması bu duruma neden olmuş olabilir. Ancak SARS-CoV-2 ve diğer virüsler arasındaki viral interferans mekanizmalarına dair yeni veriler elde edildikçe konu daha iyi anlaşılacaktır.

III. TANI YÖNTEMLERİ

Epidemiyolojik özellikler ve olası mevsimsel patojenler göz önünde bulundurularak hastanın öyküsünde seyahat, bilinen bir viral etkenle temas ve altta yatan hastalık öyküsü sorgulanmalıdır. Hastaların klinik ve radyolojik bulguları, enflamatuar belirteçler, tam kan sayımı ve parsiyel oksijen basıncının ölçümü tanıya yararlı parametrelerdir (8,11-15). İnfluenza virüs, RSV, PIV, MPV, Rinovirüs, Koronavirüs, Bokavirüs ve Adenovirüs enfeksiyonları benzer klinik tablolara neden olabilir (8,11-14). Spesifik etiyolojik tanı, hasta yönetiminde veya izolasyon önlemlerinde farklı yaklaşımlar sağlayacaksa düşünülmelidir. Sağlık hizmetlerinin planlanmasında ve tanı testlerinin seçiminde bireysel tıbbi endikasyonların yanında hizmet veri-

len hasta profili, maliyet analizi, donanım ve ekipman kapasitesi gibi faktörler de göz önüne alınarak planlama yapılmaktadır.

Geleneksel mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin kullanıldığı 2000'li yıllardan önce viral solunum yolu etkenlerinin eksik tanımlanmış olmaları olasıdır. Akciğer parankiminin sitopatolojik incelenmesi ve viral inklüzyon cisimlerinin görülmesiyle kısıtlı sayıda patojen (örneğin; adenovirüsler, herpesvirüsler ve paramiksovirusler) tanımlanabilir (8). Direkt/indirekt immüno Floresan testi (DFA/IFA) ve hızlı antijen tespiti (örneğin; immüno kromatografik testler) gibi tanı yöntemlerinin duyarlılığın düşük olması veya subjektif değerlendirilmeleri gibi sınırlamaları vardır. Ayrıca, bu testler kısıtlı sayıda patojene yönelik (İnfluenza virüs, RSV vb.) uygulanabildikleri için Rinovirüs'lerin veya Koronavirüs'lerin tanısında yetersiz kalabilirler (25). Serolojik testler teknik olarak hızlı ve yüksek kapasiteli laboratuvarlar için uygun olsa da akut enfeksiyonların tanısında yetersizdirler ayrıca çapraz reaksiyona bağlı yanlış pozitiflik riski taşırlar (8). Hücre kültürü yöntemi spesifik tanı sağlanabilir ve yakın zamana kadar altın standart kabul edilmiştir. Ancak zaman alıcıdır ve çok sayıda örneğin çalışılmasına imkan sağlamaz. Üstelik moleküler yöntemlere göre duyarlılığı düşük olduğundan kısıtlı merkezlerde araştırma amacıyla uygulanmaktadır (26,27).

Geleneksel yöntemlerin kullanıldığı 1965-2000 yılları arasında yapılan çalışmalarda toplum kaynaklı pnömonisi olan yetişkin hastalarda %9-18 viral etiyoloji tespit edilmiştir (27). Mikrobiyolojik tanı moleküler yaklaşımların ağırlığının arttığı 2000'li yıllardan itibaren bu oran (%20-50) yükselmiştir (8,11,28). Günümüzde gerçek zamanlı PCR (Real Time PCR; RT-PCR) teknolojisiyle çalışan multipleks nükleik asit testleri yüksek duyarlılık ile hızlı sonuç sağlamakta ve nadir görülen etkenleri de saptamaya imkan tanımaktadır. Tüm bunlarla birlikte mevcut durumda alt SYE'nin %25-30'unda spesifik etken tanımlanamamaktadır (11,28). Kullanılan tanı yöntemlerinin/testlerinin ve test edilen örneklerin çeşitliliği; solunum panellerinin, uygulanan bakteriyolojik kültürlerin belirli etkenlere yönelik olması veya uygunsuz antibiyotik kullanımı bu oranı etkilemektedir.

Sebebi bilinmeyen bir alt solunum yolu enfeksiyonu söz konusu ise spesifik alt solunum yolu örneklerinden hücre kültürü yapılması yararlı olabilir. Elektron mikroskobu ile doğrudan klinik materyalde veya hücre kültüründe viral partiküller gösterilebilmektedir (27,28). Özellikle nedeni bilinmeyen enfekte vaka

sayılarında artış (salgın?) söz konusu ise geniş tanı skalası sağlayan elektron mikroskobu ve kültür gibi geleneksel yöntemler yanında dizi analizi gibi moleküler yöntemler yararlı olabilir. Yeni nesil dizi analizi ve metagenomik dizileme gibi ileri moleküler tekniklerin önceden bilinmeyen ve yeni ortaya çıkan mikroorganizmaların tanımlanmasındaki potansiyelleri gösterilmiştir (29).

Spesifik mikrobiyolojik tanı üst solunum yolu örneklerinden (örneğin; nazofarengeal sürüntü/aspirat, orofarengeal ve/veya burun sürüntüsü) ve alt solunum yolu örneklerinden (balgam, bronko alveolar lavaj (BAL), trakeal aspirat (TA) ve akciğer parankim dokusu) yapılan analizlere dayanmaktadır. Örnek alımı açısından sağladığı kolaylık nedeniyle viral pnömoni etkenlerinin tespitinde üst solunum yolu örnekleri sık kullanılmaktadır. Alt solunum yolu örnekleri daha spesifik ve doğru tanı sağlayabilir, ancak elde edilmesi tüm hastalar için mümkün olmayabilir. Pnömoni tanısında (mümkünse) ideal olan balgam, BAL, TA veya akciğer parankim dokusu biyopsisi gibi örneklerin test edilmesidir. Solunum yolu enfeksiyonu olan erişkinlerde İnfluenza A virüs, RSV, Rinovirüs, Koronavirüs ve Adenovirüs nazofarenks örnekleriyle kıyaslandığında balgam örneklerinde daha yüksek oranda saptanmıştır (27,31). Örneklerin alındığı bölgelerin ve yöntemlerin heterojen olması, etkenlerin saptanma olasılıklarını/oranlarını etkilemektedir (30,31).

İmmün düşkün hastalarda akciğer tutulumunun multisistem sendromunun bir parçası olabileceği düşünülerek Adenovirüs, CMV, Kızamık ve Herpesvirüsler gibi patojenler için diğer organ ve/veya doku örneklerinin de test edilmesi klinik tablonun anlaşılmasına yardımcı olabilir (32).

IV. KO-ENFEKSİYONLAR

Multipleks PCR teknolojisiyle tasarlanan sendromik panellerin kullanılmasıyla ön plana çıkan diğer bir durum birden fazla viral, hatta bakteriyel etkenin aynı anda tanımlanabilmesidir (12,33). Öyle ki etken skalası geniş bir multipleks solunum paneliyle 5-6 etkenin birlikte saptandığı vakalar olabilir (34). Çoklu etkenlerin saptandığı vakalarda sonuçların yorumlanmasında ve tedavinin planlanmasında sıkıntılar yaşanabilir. Peci ve ark. akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların nazofarenks örneklerinde viral-viral koenfeksiyonun 0-4 yaş arasında (%22) sık olduğunu, ilerleyen yaşlarda azaldığını (%6-14) bildirmektedirler (33). Lise C. ve ark. toplum kökenli viral pnömonili yetişkinlerde %4-30 oranında viral-bakteriyel ko-enfeksiyon (sık saptanan bak-

teriyel etkenler: *S. aureus* ve *S. pneumonia*) bildirmişlerdir. Viral etkenlerden ise İnfluenza A, RSV ve Rinovirüs'ün en yaygın ko-enfeksiyon etkenleri olduğunu bildirmektedirler (12,34). Bakteriyel etkenler için kültürün tanıda halen altın standart olarak yerini koruduğu unutulmamalıdır. İnfluenza virüs odaklı ko-enfeksiyon çalışmaları daha yaygındır ve genellikle; artmış enflamatuvar yanıt, şiddetli hastalık ve artmış mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (35,36). İlginç olarak RSV ve İnfluenza virüs birlikteliğini düşük bulan ve ikisi arasındaki ko-enfeksiyon oranının nispeten düşük olmasını viral interferans mekanizmalarıyla ilişkilendiren araştırmacılar da mevcuttur (37,38). Diğer viral etkenlerin ko-enfeksiyonlardaki rolü ile ilgili veriler kısıtlı olmakla birlikte Rinovirüs'ün de klinik seyri ağırlaştığına dair bulgular bildirilmektedir (12,39).

V. ENFEKSİYON KOLONİZASYON AYRIMI

Nükleik asit saptama testlerinin (örneğin; PCR) mikroorganizmaya ait genomun varlığını gösterdiği, canlı mikroorganizma veya enfeksiyözite kanıtı sayılabileceği unutulmamalıdır. Dolayısıyla bu testlerle saptanan her mikroorganizma "kolonizasyon?" "enfeksiyon?" soruları ile karşılanmalı ve antimikrobiyal tedavi uygulamaları tartışılmalıdır.

Solunum yolu örnekleriyle yapılan PCR testlerinde saptanan İnfluenza virüs ve RSV genellikle mevcut enfeksiyon ilişkilendirilmektedir. Asemptomatik hastalarda pek saptanmayan bu etkenlerin aksine Rinovirüs ve Adenovirüs saptanabilmekte ayrıca ko-enfeksiyon etkeni olarak saptandıklarında da klinik seyirde farklılık görülmeyebilmektedir (40,41). Shelf ve ark. pnömonili çocuklarda %22, sağlıklı çocuklarda %17 oranında Rinovirüs pozitifliği saptamışlardır. Aynı çalışmada Adenovirüs için bu oranlar sırasıyla %6 ve %3'tür. Çocuklarda Rinovirüs ve Adenovirüs saptandığında; etiyolojik etken, uzamış viral saçılım ya da geçici olarak solunum yolunda bulunma olasılıkları göz önünde bulundurulmalıdır (40,42). Çocukların aksine asemptomatik yetişkinlerde viral etkenler pek saptanmamaktadır (40). Uzamış viral saçılım özellikle immüdüştükün hastalarda görülebilmektedir (43). Bu hasta grubunda viral pozitifliklerin yorumlanmasında, özellikle CMV, HSV ve VZV gibi latent enfeksiyonların tanısında kantitatif PCR testleri yararlı olabilmektedir. Yüksek viral yük hastalıkla ilişkilendirilse de tanımlayıcı eşik değerler henüz belirsizdir (40,15). Ayrıca, viral yük ölçümü için kısmen standardize olan alt solunum yolu örneklerinin çalışılması yararlı olacaktır.

Bir çözüm yaklaşımı olarak alt solunum yolu örnekleriyle çalışan kantitatif viral veya bakteriyel genom yükünün ölçümünü yapan solunum yolu tanı panelleri üreticiler tarafından kullanıma sunulmuştur (34). Ancak yaygın kullanım için maliyetleri yüksektir. Spesifik kantitatif tanının tedaviye etkisini ve total maliyet analizini konu alan geniş kapsamlı çalışmalar bu testlerin sağlık merkezlerindeki yerini planlamaya yardımcı olacaktır.

Son yıllarda yapılan mikrobiyom analizleriyle steril kabul edilen bazı organ ve dokularda mikroorganizmaların varlığının gösterilmesi ve doğal florali/steril vücut alanlarına yeni bir bakış açısı getirdi. Uzun süredir devam eden alt solunum yolunun steril olduğu inancı son yıllarda değişti. Mikroorganizmalar mikroaspirasyon yoluyla alt solunum yoluna inerek akciğerlerde de bulunabilir ve önceden steril kabul edilen akciğer parankim alanlarında mikroorganizmaların varlığı gösterilebilir (44,45). Solunum yolu mikrobiyomuyla ilgili gelişmeler, PCR testleriyle saptanan ko-enfeksiyonların yorumlanmasına da katkıda bulunabilir.

Solunum yollarında bulunan veya pnömoni nedeni olabilecek pek çok mikroorganizma (bakteri, virüs, mantar ve parazit) sayılsa da çoğu vakada yalnızca dört veya beş mikroorganizmadan biri etkindir. Ön tanı klinik, radyolojik bulguların ve diğer laboratuvar bulgularının göz önünde bulundurulması önemlidir. Hastalar ayaktan, yatan, yoğun bakım hastası veya immün düşkün hasta şeklinde sınıflandırıldığında olası etkenlerin sayısı ciddi anlamda sınırlanacaktır (46-48).

VI. PATOFİZYOLOJİ

Virüsler çoğalmak için bir hücre içine girmelidir. Genellikle bir virüs, inhalasyonla ağız ve burundan damlacıklar halinde girerek akciğerlere ulaşır. Virüs, solunum yollarını ve alveollerini kaplayan hücreleri enfekte eder. Doğrudan etkisiyle ya da apoptoz yoluyla hücre ölümüne veya hasarına neden olabilir. Aynı zamanda bağışıklık sisteminin yanıtıyla da akciğer hasarı meydana gelir. İmmün sistem hücreleriyle çeşitli kimyasalların (sitokinler) aktivasyonu ve alveollere sıvı sızması sonucunda gerçekleşen hücresel yıkım ve sıvı dolu alveoller nedeniyle oksijenizasyon bozulur (49).

Virüsler aynı zamanda çeşitli mekanizmalarla solunum yolunun bakteriyel istilasını kolaylaştırabilirler. Silyalı solunum epitelinin ölümüne neden olarak normal silyer aktiviteyi bozabilirler. Solunum yolu epitel hücrelerinin yüzeylerinde reseptörlerin değişmesi veya indüksiyonu ile bakterilerin daha kolay tutun-

masına ve kolonizasyonuna neden olabilirler (50,51). Ayrıca, nötrofillerin, T lenfositlerin ve alveoler makrofajların fagositik veya bakterisidal aktivitelerini inhibe edebilir ve konağı ikincil enfeksiyonlara yatkın hale getirebilirler (49,51). Akciğerin viral enfeksiyonları, (örneğin; rinovirüs ve SARS-CoV-2) astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi enfeksiyöz olmayan akciğer hastalıklarını şiddetlendirebilir ve primer morbidite ve mortalite nedeni sayılmasa da dolaylı olarak klinik süreci etkileyebilir (52,53).

VII. VİRAL ETKENLER

VII.1. Rinovirüs

İlk kez 1956 yılında tanımlanan Rinovirüsler, Picornaviridae ailesi, Enterovirüs cinsine ait RNA genomu taşıyan virüslerdir. Zarfsız bir RNA virüsü olup, 30 nanometre boyutunda yapısıyla doğada bulunan en küçük virüs türlerindedir. Kapsid proteinlerinin moleküler dizi analizine göre (A, B ve C olmak üzere) üç farklı türe ve yüzey proteinlerine göre 100'den fazla serotipe ayrılmaktadır (49,54).

Solunum sistemine girdikten sonra 15 dakika içinde yüzey reseptörlerine (ICAM-1) tutunarak hızla epitel hücrelerini enfekte eder. İnkübasyon süresi kısa olup, %50'den fazla kişi sonraki iki gün içinde semptomatik hale gelir. Vücut ısısından daha düşük olan 33-35°C sıcaklıkta çoğalabilme avantajıyla burun mukozasında, arka nazofarenkste, silier solunum yolu epitel hücrelerinde daha kolay olmak üzere tüm solunum yolu epitel hücrelerinde çoğalabilir (49,55).

Virüs çoğalırken ve yayılırken, enfekte hücreler kemokinler ve sitokinler olarak bilinen ve enflamasyonu tetikleyen sinyaller salgılar. Epitelyal bariyerde bozulma, vasküler sızıntı ve mukus salgılanması bakterilerin bağlanması ve kalıcılığını kolaylaştırarak ikincil bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır (39,49,55).

Rinovirüs "common cold" olarak bilinen soğuk algınlığının en sık nedenidir. Burun, nazofarengeal ve orofarengeal mukozanın enfeksiyonu burun akıntısı, öksürme, hapşırma ve boğaz ağrısına neden olur. Çoğunlukla hafif ılımlı ve kendini sınırlandıran enfeksiyon tablosu, kişinin epitel bariyerleri, doğuştan ve adaptif bağışıklık tepkilerine bağlı olarak değişebilir (49). Beklenmemekle birlikte (diğer solunum yolu virüslerine benzer şekilde) şiddetli hastalıkta sistemik yayılım (Rinovirüs viremisi) meydana gelebilir (55,56). Virüs subklinikten şiddetli hatta yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara kadar farklı klinik tablolar ile ilişkilendirilmektedir (52,55).

Moleküler solunum panellerinde Rinovirüs hemen daima yer almaktadır. Solunum yolu örneklerinden giderek daha fazla olmak üzere, %9.0-58.0 oranında izole edilmektedir (14,39,54). Ülkemizde görülme sıklığı %21.4-35.8 arasındadır (9,54). Diğer solunum virüsleriyle kıyaslandığında sağlıklı kişilerde de Rinovirüs pozitiflik oranı fazladır (14,42). Bu kişilerin asemptomatik taşıyıcı, subklinik enfeksiyon veya uzamış viral saçılım sınıflandırmalarından hangisine gireceği belirsizdir. Çok sayıda serotipi olması ve kalıcı bağışıklık bırakmaması tekrarlayan Rinovirüs enfeksiyonlarına neden olur. Normal immüneli erişkinlerde uzun süren Rinovirüs pozitifliği uzamış viral saçılımdan çok re-enfeksiyonla ilişkilendirilmekte ve kronik hava yolu komorbiditelerinin re-enfeksiyonlara yatkınlık oluşturabileceği bildirilmektedir. Rinovirüs re-enfeksiyonları da, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astım ataklarını tetikleyebilmekte ve bu hastalarda enfeksiyon daha ağır seyretmektedir (42). Akciğerlerde immün yanıtta rol alan alveoler makrofajlar Rinovirüs ile enfekte olduğunda tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-8 (IL-8) üretimini arttırmakta ve bu artış astım atağını tetikleyen mekanizmalardan biri kabul edilmektedir (57).

Yapılan çalışmalarda Rinovirüs A ve C türleri alt solunum yolu enfeksiyonu ve astım alevlenmeleriyle ilişkili bulunmakta, Rinovirüs B ise alt SYE'den daha az sorumlu tutulmaktadır (55,56). Ancak bunun aksine alt tiplerle klinik seyir arasında ilişki olmadığını bildiren araştırmacılar da mevcuttur (54). Alt solunum yolu tutulumu viral alt tiplerden çok bireysel immün yanıtta etkilenmektedir ve immün düşkün bireylerde daha sıktır (58,59). Ancak Rinovirüs normal immüneli bireylerde de pnömoni etkeni olarak bildirilmektedir (60). Wang ve ark. Rinovirüs'ün eşlik ettiği bakteriyel pnömonilerde solunum yetmezliğinin daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu hastalarda ateş (%85), öksürük (%75) ve nefes darlığını (%30) sık görülen semptomlar olarak tanımlamışlardır (39). Tüm bunlarla birlikte Rinovirüsün alt SYE'deki rolü ile ilgili yeni verilere ihtiyaç vardır.

Rinovirüs serotipleri arasında antijenik benzerlik düşüktür ve etkin çapraz koruma sağlanamaması aşı çalışmalarını kısıtlamaktadır. Viral kapsitte bulunan VP1 ve VP4 proteinleri Rinovirüsler arasında birçok serotipte benzerlik gösterdiğinden aşı için potansiyel protein yapılar olarak gösterilmektedir (61). Enfeksiyonlarında genellikle semptomatik tedavi yeterlidir ve yararlılığı kanıtlanmış bir antiviral tedavi seçeneği henüz bulunmamaktadır.

VII.2. Adenovirüs

Adenovirüsler, ilk olarak 1950'lerin başında akut SYE'de, çocuklardan alınan adenoid dokularında tanımlandı (62). Sonrasında askeri solunum yolu enfeksiyonu salgınlarda tespit edildi (63). İlk tanımlandığı orijinal doku kaynağına ithafen "Adenovirüsler" olarak adlandırıldı.

Adenovirüsler, 70-90 nm çapında ikozahedral kapsidli, çift iplikli DNA genomuna sahip, zarfsız virüslerdir. İnsan ve hayvanların ortak patojeni olup; insanların, diğer memelilerin ve kuşların üst solunum yolları ve gastrointestinal sistemlerinde doğal olarak bulunurlar. Adenovirüslerin 100'den fazla serotipi mevcuttur ve %50'si insanları enfekte edebilmektedir (64).

Çocuklarda üst SYE'de, özellikle altı ay-beş yaş arasında pnömoniye (yaklaşık %3-6) neden olurlar Okul, yurt, askeri birlik, yenidoğan üniteleri gibi toplu yaşam koşullarında salgınlara neden olabilirler. Yetişkinlerde genellikle üst solunum yolu ile sınırlı enfeksiyonlara neden olmaktadır. Ancak kötü hijyenik koşullarda, mesela askerler arasında, genellikle 3, 4 ve 7 serotipleriyle ilişkili pnömoni salgınları görülebilir (65).

Adenovirüsler bağışıklığı yeterli kişilerde farklı tipleriyle solunum yolu enfeksiyonu, konjunktivit, gastroenterit ve hemorajik sistit oluştururken bağışıklığı baskılanmış hastalarda kolit, pnömoni, hepatit, nefrit ve meningoensefalit gibi yaygın semptomlara neden olabilir. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde yaklaşık %3 oranında görülürler ve multisistemik yaygın enfeksiyonlar oluşturabilirler. Bağışıklığı normal hastalarda düşük olan ölüm oranı bu grupta %15-28'dir. Ayrıca, bu hastalarda normal popülasyonda görülmeyen Adenovirüs serotipleriyle de enfeksiyon gelişebilir (43,66,67). Bağışıklığı baskılanmış hastalarda klinik hastalığın bazen yeni bir viral bulaşla ama genellikle lenfoid organlarda latent bulunan Adenovirüslerin immün baskılanma nedeniyle yeniden aktive olmasıyla geliştiği düşünülmektedir (43). T hücre baskılanması ve koenfeksiyon ciddi hastalık için önemli risk faktörleridir (68,69).

Yetişkin allojenik kök hücre alıcılarında, kanda %20 'ye varan oranlarda Adenovirüs DNA saptanabilmekte fakat hastalarda aynı oranda klinik semptom görülmemektedir. Adenovirüs'lerin neden olduğu semptomatik hastalık çocuklarla kıyaslandığında erişkinlerde çok daha azdır (67). Solunum tanı panelleri kalitatif sonuç verdiğinden, kantitatif bir PCR testiyle Adenovirüs DNA kantitasyonu yapılması ve

ardışık analizler latent virüs veya viral aktivasyon ayırımına yardımcı olabilir. İmmün düşkün hastalarda farklı vücut sıvılarının (örneğin; kan, dışkı, BOS) test edilmesi sistemik enfeksiyon tanısını destekleyecektir (69).

Adenovirüs pnömonisi olan hastaların akciğerleri tipik olarak ödemlidir ve bronşlar genellikle mukoid, fibrinöz veya pürülan eksüdalarla doludur. Çocuklarda histopatolojik olarak nekrotizan bronşit ve bronşiolit görülebilir. Etkilenen hava yolları mononükleer inflamatuvar hücreler tarafından infiltre edilir, inflamatuvar hücreler ve dökülmüş epitel hücreleriyle tıkanabilir. Enfeksiyon ilerledikçe, pulmoner parankim tutulumuyla nekroz, nötrofilik ve mononükleer hücre infiltrasyonları ve diffüz alveolar hasar oluşur (27,70).

Moleküler solunum panellerinde Adenovirüsler yer almakta ancak alt tip ayırımı yapılmamaktadır. PCR testlerinde Adenovirüs alt tiplerinde ortak genomik diziler (örneğin; hekson gen bölgesi) hedeflenmektedir. Alt türler klinik seyri etkileyebilse de genellikle araştırma amacıyla viral genomun dizilenmesiyle tespit edilmektedirler (69).

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda immün regülasyon veya sidofovir tedavisi denlenmektedir. Allojenik kök hücre alıcılarında uygulanan donör lenfosit infüzyonları veya spesifik T hücrelerinin adaptif transferi deneysel terapiler arasında yer alır. Bununla birlikte, bu tedavi yöntemlerinin yararına dair kesin veriler mevcut değildir (67,68).

VII.3. Respiratuvar Sinsityal Virüs

RSV 120-300 nm boyutlarında tek sarmallı, zarflı bir RNA virüsüdür. Genetik ve antijenik olarak A ve B olmak üzere iki alt gruba ayrılabilir. RSV A alt grubu genellikle daha ciddi enfeksiyonlarla ilişkilidir. Zarfta bulunan G ve F glikoproteinleri solunum epiteline bağlanma ve füzyona aracılık eder. F proteini ayrıca, virüsün adının kaynaklandığı enfekte hücrelerin birleşmesiyle çok çekirdekli dev hücrelerin oluşmasına katkı sağlar (71). Ağır RSV enfeksiyonlarında nekrotizan bronşiyolit ve interstisyel pnömoni tanımlanan başlıca histopatolojik değişikliklerdir. Nekrotik ve inflamatuvar hücreler bronşiyal lümen ve hava yollarını doldurabilir. Bu bulgulara çeşitli derecelerde yaygın alveolar hasar organizasyonel değişiklikler ve ikincil bakteriyel enfeksiyonlar eşlik edebilir (27).

RSV enfeksiyonları sıklıkla grip mevsiminde görülmektedir. Genellikle sonbahar sonu, kış veya ilkbahar başında salgınlar şeklinde ortaya çıkar. Bir top-

luluktaki RSV salgınlarının zamanlaması ve ciddiyeti yıldan yıla değişebilir (9,10,27).

RSV küçük çocuklarda bronşit, bronşiyolit ve pnömoninin en yaygın nedenidir. Hastalık en sık ateş, burun akıntısı, öksürük ve bazen hırıltı ile başlar. Bronşit, bronşların iltihaplanması anlamına gelir ve öksürük ile kendini gösterir. Daha küçük distal hava yollarını etkileyen bronşiyolit, küçük bebeklerde RSV enfeksiyonunun karakteristiğidir ve hırıltı ile kendini gösterir. İlk RSV enfeksiyonu sırasında, bebeklerin ve küçük çocukların %25-40'ında bronşiyolit veya pnömoni semptomları vardır. Sağlıklı yetişkinler yaşamları boyunca tekrar tekrar RSV ile enfekte olurlar ve tipik olarak üst solunum yolu ile sınırlı semptomlar gösterirler. Özellikle çocuklar, yaşlılar ve bağışıklık sistemi zayıf olanlarda daha kötü prognoz görülür. RSV, yaşlılarda ve bağışıklığı baskılanmış yetişkinlerde pnömoninin önemli fakat akla gelmeyen nedenidir (8,16). Solunum yolu enfeksiyonu olan 65 yaş üzeri sağlıklı yetişkinlerde bir yıllık RSV görülme oranı %3-7 arasında iken yüksek riskli yetişkinde (yani kronik kalp veya akciğer hastalığı olanlar) yüzde %4-10 arasındadır (72). Başka bir çalışmada, akut solunum yolu hastalığı olan yaşı ≥ 60 ayaktan hastaların %11'inde RSV saptanmıştır (73).

RSV'nin tanımlanması antimikrobiyal tedavi, enfeksiyon kontrolü gibi klinik yönetimin etkileneceği vakalarda önerilmektedir. Enfeksiyonun ağır seyretme olasılığı olan vakalarda (hastaneye yatırılan çocuklar ve yaşlılar, altta yatan solunum yolu hastalıkları olanlar ve bağışıklığı baskılanmış hastalar) hızlı spesifik mikrobiyolojik tanı önemlidir. Tanı için mümkünse TA veya BAL örneği tercih edilmelidir (74,75).

Diğer solunum virüslerinde olduğu gibi RSV enfeksiyonu tanısında PCR tabanlı testler tercih edilmektedir (76). Sadece RSV'ye yönelik testler olduğu gibi çoklu solunum patojenlerini tespit edebilen multiplex PCR testlerinde RSV hemen daima yer almaktadır. PCR tabanlı testler mevcut değilse, hızlı antijen saptama testleri (hızlı kromotografik testler) ile tanı iyi bir alternatif olabilir. Bu testlerin çocuklarda duyarlılığı daha iyidir ve gerek kullanım kolaylığı gerekse hızlı olmaları nedeniyle bir çok merkezde başarılı şekilde uygulanmaktadır. Ancak daha az virüs yayan yetişkin hastalarda yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilir. Bazı merkezlerde özellikle ilk başvuruda hızlı antijen saptama testleri uygulandıktan sonra negatif sonuçlar PCR ile doğrulanmaktadır (77).

Rinovirüs ve Adenovirüs'ün aksine, PCR testleriyle RSV saptanması genellikle semptomatik enfeksi-

yonla ilişkilendirilmektedir. Toplum kökenli pnömoni hastalarında ve asemptomatik kontrollerde tanımlanan virüslerin prevalansını karşılaştıran bir çalışmada, RSV toplum kökenli pnömonili çocuklarda %26.6 saptanırken asemptomatik çocuklarda %1.9 saptanmış asemptomatik yetişkinlerde ise saptanmamıştır (40).

Enfeksiyonla mücadelede koruyucu önlemler öne çıkmaktadır. Hızlı tanı ve izolasyon bulaşları önleyebilir ve nozokomiyal salgınlara önüne geçebilir. Spesifik tedavi için özellikle çocuklar ve immün düşkün hastalara yönelik çalışmalar mevcuttur. Ribavirin ve intravenöz immünooglobulin (IVIG) ümit verici görünmektedir. Ayrıca, küçük çocuklarda palivizumab immünoprofilaksisi de önerilmektedir (73,75).

VII.4. Metapneumovirüs

Metapneumovirüs (MPV) Pneumoviridae ailesinde yer alan, 150-300 nm boyutlarında zarflı bir RNA virüsü olup, 2001 yılında solunum hastalığı olan hastalardan elde edilen klinik örneklerden tanımlandı. İnsan MPV genetik ve antijenik olarak A ve B olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır (1).

Küçük çocuklarda alt SYE'de daha sık görülmektedir. Ilıman bölgelerde kış ve ilkbahar aylarında yıllık salgın meydana gelir (27,78).

MPV geniş bir solunum yolu hastalığı yelpazesiyile ilişkilendirilmiştir. Hasta asemptomatik olabilir veya semptomlar üst solunum yolu hastalığından şiddetli bronşiolit ve pnömoniyeye kadar değişebilir. RSV ve PIV'ler gibi, MPV enfeksiyonları yaşlı yetişkinlerde ve bağışıklığı baskılanmışlarda da görülebilmektedir. Yetişkin kök hücre alıcılarında akut solunum yolu enfeksiyonu ataklarında RSV ile aynı sıklıkta (%9 oranında) tespit edilmiştir. Enfeksiyonlarının çoğunda izole edilen tek virüstür (%82) ancak diğer virüslerle birlikte (%41) saptandığı vakalarda mevcuttur (78). Kök hücre nakli hastalarında %0.7-1.2 oranında MPV enfeksiyonu saptanabilmekte ve bu vakalar mortal seyredebilmektedir (66).

Enfeksiyon gelişen kişilerden alınan akciğer biyopsisi veya otopsi örneklerinde, kronik hava yolu iltihabı, intraalveolar köpüklü ve hemosiderin yüklü makrofajlar ve akciğer hasarı görülmektedir (78).

Virüs tanımlanması genellikle üst solunum yollarından alınan örneklerde veya BAL örneğinde PCR testleriyle yapılır. MPV solunum tanı panellerinde yer almaktadır. Hücre kültüründe yavaş ürettiği ve bariz sitopatik etki oluşturmadığı için birçok çalışma PCR testleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

VII.5. Parainfluenza Virüsler

PIV'ler, Paramyxoviridae ailesindeki tek sarmalılı, 150-300 nm çapında zarflı RNA virüsleridir. Bu aile ayrıca kızamık, kabakulak, RSV, MPV, Nipah ve Hendra virüsü de içermektedir. Parainfluenza virüslerin dört serotipi vardır (79).

PIV'ler küçük çocuklarda alt solunum yolu hastalığının RSV'den sonra ikinci sıradaki nedenidir. Trakeobronşit veya krup, karakteristik bir havlama benzeri öksürük ile kendini gösterir ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Yaşam boyunca tekrarlayan enfeksiyonlara neden olabilir ve yetişkinlerde genellikle soğuk algınlığı ve boğaz ağrısı gibi hafif üst solunum yolu şikayetleriyle %2-3 oranında kendini gösterir. Bu nedenle yetişkinlerdeki etkileri ihmal edilmiştir (9,12,80). Ancak yaşlılar ve özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda yaşamı tehdit eden alt SYE'ye yol açabilir (81).

Dört PIV'in her biri farklı klinik ve epidemiyolojik özelliklere sahiptir. Farklı PIV türleri yıl boyunca izole edilebilse de mevsimsel dağılımı farklılık gösterir. PIV-3 genellikle kış, PIV-1 ve 2 sonbahar ve kış başında bildirilmektedir. Ülkemizde Aralık-Mart ayları arasında görülen PIV enfeksiyonları ve Şubat-Mart ayında pik yaptığı yapılmaktadır (9). PIV-1 ve 2 krup (laringotrakeobronşit) nedenidir ve üst ve alt solunum yolu hastalıklarına neden olabilir. PIV-3 ise daha çok bronşiyolit ve pnömoni ile ilişkilidir ve kemik iliği nakli hastalarında görüldüğünde mortalitesi yüksektir (43). PIV-4 ciddi hastalığa neden olma olasılığı düşüktür.

Hafif SYE yani; üst SYE, akut bronşit veya hafif toplum kökenli pnömonisi olan immün sistemi yeterli birçok ayaktan hasta için, virüsün tanımlanması genellikle tedaviyi ve hasta yönetimini değiştirmedikten sonra PIV aranması gerekli olmayabilir. Toplum kökenli pnömonili hastanede yatan hastalar için ise özellikle grip mevsimi sırasında PIV tanısı yararlı olabilir.

PIV enfeksiyonlarının tanısı virüsün izolasyonu, viral antijenlerin saptanması ile yapılmıştır (27). Bu geleneksel yöntemlerin duyarlılık veya özgüllük açısından kısıtlılıkları vardır. Günümüzde genellikle multiplex solunum yolu tanı panellerinde yer alan Parainfluenza virüs RNA'sının PCR ile saptanmasıyla daha duyarlı şekilde hatta alt tür ayrımı da yapılarak tanımlanabilmektedir. Ateş veya üst-alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile başvuran bağışıklığı baskılanmış hastalarda ise diğer solunum virüsleriyle birlikte genellikle PIV test edilmesi önerilmek-

tedir. Bu gruptaki PIV'li hastalar, bakteriyel ve fungal enfeksiyon etkenleri açısından da değerlendirilmiştir (81).

Normal immüneli bireylerde PIV enfeksiyonlarının tedavisi gerekmemektedir. İmmün düşkün hastalarda etkinlikleri tartışılan tedavi seçeneği olarak ribavirin veya IVIG kullanımı önerilebilir (82,83). Özellikle hipogammaglobulinemili ağır enfeksiyonlu hastalarda IVIG kullanımını öneren araştırmacılar mevcuttur (84,85).

VIII. KORUNMA

Solunum yolu viral enfeksiyonlarının önlenmesinde sosyal izolasyon önlemleri, el yıkama, maske ve eldiven kullanımı, hem toplumsal alanda hem de sağlık hizmeti ortamında en etkili yöntemler olmaya devam etmektedir. Riskli grupların koruyucu önlemlere uyması daha büyük önem taşımaktadır. Hastalığın klinik aşamasında hastaların sosyal izolasyonu şiddetle tavsiye edilmektedir. Aşılama çok önemli bir rol oynar, ancak yalnızca birkaç virüs için kullanılabilir aşı mevcuttur. Gelecekte solunum yolu viral etkenleriyle mücadelede aşı çalışmalarının önem kazanacağı aşıkardır.

KAYNAKLAR

1. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7(6): 719-724.)
2. Abdul-Rasool S, Fielding BC .Understanding Human Coronavirus HCoV-NL63. *The Open Virology Journal*. 2010; 4: 76-84.
3. Woo PCY, Lau SKP, Chu C, et al. Characterization and Complete Genome Sequence of a Novel Coronavirus, Coronavirus HKU1, from Patients with Pneumonia". *Journal of Virology*. 2004; 79 (2): 884-95.
4. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract sample. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005; 102 (36): :12891-6.
5. Reid AH, Taubenberger JK. The origin of the 1918 pandemic influenza virus: A continuing enigma. *J Gen Virol* 2003; 84: 2285-92.
6. WHO SARS Risk Assessment and Preparedness Framework 2004. *World Health Organization*.(. <https://www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf> (erişim 01 Nisan 2021)
7. MERS Situation Update November 2019 <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>. (erişim 01 Nisan 2021)
8. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011; 9:377(9773):1264-75.
9. Çiçek C, Arslan A, Karakuş HS, ve ark. Akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda solunum virüslerinin prevalansı ve mevsimsel dağılımı, 2002-2014. *Mikrobiyol Bul*. 2015;49(2):188-200.
10. Kuşucu MA, Mete B, Tabak F, Midilli K. Yetişkinlerde Solunum Yolu Viral Etkenlerinin 2010-2018 Yılları Arasındaki Prevalansı ve Mevsimsel Dağılımı. 2020; 50(1): 21-26.
11. Musher DM, Roig IL, Cazares G, et al. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: Results of a one-year study. *Journal of Infection* 2013; 67: 11-18.
12. Galván JM, Rajas O, Aspa J. Review of Non-Bacterial Infections in Respiratory Medicine: Viral Pneumonia. *Arch Bronconeumol*. 2015 Nov;51(11):590-7.
13. Ceremet L, Gaborit B, Bouras B et al. Evaluation of the FilmArray® Pneumonia Plus Panel for Rapid Diagnosis of Hospital-Acquired Pneumonia in Intensive Care Unit Patients. *Frontiers in Microbiology* 2020;11:2080
14. Brenner NR, Shorr AF. The evolving burden of viruses in pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2019, 32:158-162
15. Akçay Ş. Bağışıklık Sistemi Baskılanmış Hastada Pnömoniler. Pnömoni. İç: Şen N, Özhan MH ed. *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği Eğitim Kitapları Serisi* 2016; 177-99.
16. Yoon JG, Noh JY, Choi WS, et al. Clinical characteristics and disease burden of respiratory syncytial virus infection among hospitalized adults. *Sci Rep* 2020; 10: 12106.
17. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JE. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2005; 352: 450-8.
18. Kuitunen I, Artama M, Mäkelä L, et al. Effect of Social Distancing Due to the COVID-19 Pandemic on the Incidence of Viral Respiratory Tract Infections in Children in Finland During Early 2020. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(12):e423-e427
19. Huang QS, Wood T, Jelley L, et al. Impact of the COVID-19 nonpharmaceutical interventions on influenza and other respiratory viral infections in New Zealand. *Nat Commun*. 2021; 12: 1001.
20. Partridge E, McCleery E, Cheema R, et al. Evaluation of Seasonal Respiratory Virus Activity Before and After the State-wide COVID-19 Shelter-in-Place Order in Northern California. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2035281.
21. Hazra A, Collison M, Pisano J, et al. Coinfections with SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(10):1228-1229.
22. Harun A, Beyza E. Viral and Atypical Bacterial Respiratory Infections in a University Teaching Hospital. *Jpn J Infect Dis*. 2019; 72: 318-22.
23. Dee K, Goldfarb DM, Haney J, et al. Human rhinovirus infection blocks SARS-CoV-2 replication within the respiratory epithelium: implications for COVID-19 epidemiology. *J Infect Dis*. 2021; jia147.
24. Redlberger-Fritz M, Kundi M, Aberle SW, Puchhammer-Stöckl E. Significant impact of nationwide SARS-CoV-2 lockdown measures on the circulation of other respiratory virus infections in Austria. *Journal of Clinical Virology*, 2021;137, 104795.
25. Tiveljung-Lindell A, Rotzen-Ostlund M, Gupta S, et al. Development and implementation of a molecular diagnostic platform for daily rapid detection of 15 respiratory viruses. *J Med Virol* 2009; 81: 167-75.

2. Grip Sezonunda Dolaşan Diğer Solunum Virüsleri

26. Sağlık I, Mutlu D, Ongüt G, et al. Investigation of adenoviruses in children with lower respiratory tract infections. *Mikrobiyoloji bülteni* 2013; 47(2): 282-294.
27. Zaki SR, Paddock CD. *Viral Infections of the Lung*. In: Tomaszefski JF, Cagle PT, Farver CF, Fraire AE, eds Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. Springer, New York, NY; 2008.
28. Templeton K, Scheltinga S, Van den Eeden W, et al. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):345-351.
29. Ai JW, Zhang Y, Zhang HC, et al. Era of molecular diagnosis for pathogen identification of unexplained pneumonia, lessons to be learned. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 597-600.
30. Hou N, Wang K, Zhang H, et al. Comparison of detection rate of 16 sampling methods for respiratory viruses: a Bayesian network meta-analysis of clinical data and systematic review. *BMJ Global Health* 2020;5:e003053.
31. Jeong JH, Kim K, Jeong S, et al. Comparison of Sputum and Nasopharyngeal Swabs for Detection of Respiratory Viruses. *Journal of Medical Virology*.2014; 86.
32. Cenger D, Bakan ND. *Transplantasyon Sonrası Akciğer İnfeksiyonları Pnömoni*. İç: Şen N, Özhan MH ed. *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği Eğitim Kitapları Serisi*. 2016; 199-213.
33. Peci A, Winter AL, Gubbay JB, et al. Community-acquired respiratory viruses and co-infection among patients of Ontario sentinel practices, April 2009 to February 2010. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(4):559-566
34. Lise C, Benjamin G, Marwan B, et al. Evaluation of the FilmArray® Pneumonia Plus Panel for Rapid Diagnosis of Hospital-Acquired Pneumonia in Intensive Care Unit Patients. *Frontiers in Microbiology* 2020;11: 2080
35. Pavia AT. What is the role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia? *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27: 157-175.
36. Metzger DW, Sun K. Immune dysfunction and bacterial coinfections following influenza. *J Immunol*. 2013;191(5):2047-2052.
37. Meskill SD, Revell PA, Chandramohan L, Cruz AT. Prevalence of co-infection between respiratory syncytial virus and influenza in children. *Am J Emerg Med*. 2017;35(3):495-498.
38. Reina J, Dueñas J. Respiratory co-infections influenza viruses and respiratory syncytial virus (2014- 2017) .*AnPediatri (Barc)*.2019;90:118-119.
39. Wang K, Xi W, Yang D, et al. Rhinovirus is associated with severe adult community-acquired pneumonia in China [published correction appears in *J Thorac Dis*. 2018 ;10(12):E861]. *J Thorac Dis*. 2017;9(11):4502-4511.
40. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, et al. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis* 2016; 213:584.
41. Eifan SA, Hanif A, AlJohani SM, Atif M. "Respiratory Tract Viral Infections and Coinfections Identified by Anyplex™ II RV16 Detection Kit in Pediatric Patients at a Riyadh Tertiary Care Hospital", *BioMed Research International*, 2017; 10.
42. Zlateva KT, de Vries JJ, Coenjaerts FE, et al. Prolonged shedding of rhinovirus and re-infection in adults with respiratory tract. *Eur Respir J*. 2014;44(1):169-177.
43. Sağlık I, Çolak D. Kök Hücre Aktarımı Yapılan Çocuklarda Virüs Nedenli Solunum Yolu Enfeksiyonları. *J Pediatr Inf* 2017; 11: 29-34.
44. Panzer AR, Lynch SV, Langelier C, et al. Lung microbiota is related to smoking status and to development of acute respiratory distress syndrome in critically ill trauma patients. *Am J Respir. Crit. Care Med*. 2018;197, 621-631.
45. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol* 2016; 78:481.
46. Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA, et al. A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU. *Chest* 2008; 133:610
47. Cilloniz C, Martin-Loeches I, Garcia-Vidal C, et al. Microbial Etiology of Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis and Resistance Patterns. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2120
48. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Microbial Etiology of Community-Acquired Pneumonia in the Adult Population of 4 Municipalities in Eastern Finland, *Clinical Infectious Diseases*, 2001; 32(8): 1141-1154
49. Kennedy JL, Turner RB, Braciale T, et al. Pathogenesis of rhinovirus infection. *Curr Opin Virol*. 2012;2(3):287-293
50. Babiuk LA, Lawman MJ, Ohmann HB. Viral-bacterial synergistic interaction in respiratory disease. *Adv Virus Res* 1988;35:219-249.
51. Jakob GJ. Mechanisms of bacterial superinfect ions in viral pneumonias. *Schweiz Med Wochenschr* 1985;115(3): 75-86.
52. Glezen Wp, Greenberg SB, Atmar RL, et al. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000;283(4): 499-505.
53. Oh TK, Song IA. Impact of coronavirus disease-2019 on chronic respiratory disease in South Korea: an NHIS COVID-19 database cohort study. *BMC Pulm Med* 2021;21: 12.
54. Demirkan E, Kırdar S, Ceylan E, et al. Genotypes of rhinoviruses in children and adults patients with acute respiratory tract infections. *Mikrobiyol Bul*. 2017;51(4): 350-360.
55. To KKW, Yip CCY, Yuen KY. Rhinovirus - From bench to bedside. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2017; 116: 496-504.
56. Fuji N, Suzuki A, Lupisan S, et al. Detection of human rhinovirus C viral genome in blood among children with severe respiratory infections in the Philippines. *PLoS One* 2011;6:e27247.
57. Oliver BG, Lim S, Wark P, et al. Rhinovirus exposure impairs immune responses to bacterial products in human alveolar macrophages. *Thorax* 2008;63:519-25.
58. Johnston SL. Natural and experimental rhinovirus infections of the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 46-52.
59. Chidekel AS, Bazzay AR, Rosen CL. Rhinovirus infection associated with severe lower respiratory tract illness and worsening lung disease in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1994;18(4):261-263.

60. Ishiguro T, Yoshida Y, Kobayashi Y, et al. Primary rhinovirus pneumonia in which bronchoalveolar lavage fluid yielded human rhinovirus. *Respir Med Case Rep.* 2019;28:100910.
61. Katpally U, Fu TM, Freed DC, et al. "Antibodies to the buried N terminus of rhinovirus VP4 exhibit cross-serotypic neutralization". *Journal of Virology.* 2009;83(14): 7040-8.
62. Rowe WP, Huebner RJ, Gilmore LK, et al. Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953;84(3):570-573.
63. Hilleman MR, Werner JH. Recovery of new agent from patients with acute respiratory illness. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954;85(1):183-188.
64. Doerfler W, Adenoviruses. In: Baron, Samuel Ed. *Medical Microbiology, 4th, Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston;* 1996 ISBN 978-0-9631172-1-2
65. Sağlık İ. Mutlu D, Öngüt G, ve ark. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Çocuklarda Adenovirusların Araştırılması Mikrobiyol Bul 2013; 47(2): 282-294.
66. Hong KW, Choi SM, Lee DG, et al. Lower Respiratory Tract Diseases Caused by Common Respiratory Viruses among Stem Cell Transplantation Recipients: A Single Center Experience in Korea. *Yonsei Med J.* 2017;58(2):362-369.
67. von Lilienfeld-Toal M, Berger A, Christopheit M, et al. Community acquired respiratory virus infections in cancer patients-Guideline on diagnosis and management by the Infectious Diseases Working Party of the German Society for haematology and Medical Oncology. *Eur J Cancer.* 2016;67:200-212.
68. Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, et al. Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood.* 2002; 100: 1619-27.
69. Peker BO, Tüysüz Kintrup G, Sağlık İ, et al. Follow-up of human adenovirus viral load in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Transplant.* 2021;35(3):e14209.
70. Becroft DM. Histopathology of fatal adenovirus infection of the respiratory tract in young children. *J Clin Pathol* 1967;20(4):561-569
71. Collins PL, McIntosh K, Chanock RM. Respiratory syncytial virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996; 1313-51.
72. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, et al. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005; 352:1749.
73. Belongia EA, King JP, Kieke BA, et al. Clinical Features, Severity, and Incidence of RSV Illness During 12 Consecutive Seasons in a Community Cohort of Adults ≥60 Years Old. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5:ofy316.
74. Walsh EE, Falsey AR, Hennessey PA. Respiratory syncytial and other virus infections in persons with chronic cardiopulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:791.
75. Englund JA, Piedra PA, Jewell A, et al. Rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infections in immunocompromised adults. *J Clin Microbiol* 1996; 34:1649.
76. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. *A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology.* Clin Infect Dis 2018;67:e1.
77. Allen KE, Chommanard C, Haynes AK, et al. Respiratory syncytial virus testing capabilities and practices among National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System laboratories, United States, 2016. *J Clin Virol* 2018; 107:48.
78. Sumino KC, Agapov E, Pierce RA, et al. Detection of severe human metapneumovirus infection by real-time polymerase chain reaction and histopathological assessment. *J Infect Dis* 2005;192(6):1052-1060.
79. Karron RA, Collins PL: Parainfluenza viruses. In: *Fields Virology, 5th ed, Knipe D, Howley P Eds, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia* 2006. p.1497.
80. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001; 344:1917
81. Charlton CL, Babady E, Ginocchio CC, et al. *Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Viruses Causing Acute Respiratory Tract Infections.* Clin Microbiol Rev 2019; 32
82. Nichols WG, Corey L, Gooley T, et al. Parainfluenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, response to antiviral therapy, and effect on transplant outcome. *Blood* 2001; 98:573.
83. Seo S, Xie H, Campbell AP, et al. Parainfluenza virus lower respiratory tract disease after hematopoietic cell transplant: viral detection in the lung predicts outcome. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1357.
84. Waghmare A, Englund JA, Boeckh M. How I treat respiratory viral infections in the setting of intensive chemotherapy or hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2016; 127:2682.
85. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis* 2013; 56:258.