



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİLE BAŞVURAN İMMÜNSUPRESE HASTALARDA
SOLUNUM YOLU VİRUS İNFEKSİYONLARININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet Kaan POYRAZ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zeynep KEKEÇ**

ADANA-2014

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitim süresi boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağına sahip olduğum, tez çalışmama önderlik eden ve tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen hocam Prof. Dr. Zeynep KEKEÇ'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimde katkısı olan Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Fügen YARKIN'a teşekkür ederim.

Değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde büyük katkıları olan hocalarımdan Prof. Dr. Yüksel GÖKEL'e, Doç. Dr. Ahmet SEBE'ye, Doç. Dr. Ayça AÇIKALIN AKPINAR'a, ve Öğr. Gör. Uz. Dr. Nezihat Rana DİŞEL'e teşekkürü borç bilirim. Acil servis personellerinden Mehmet Erkan USUL'a ve Hamdi ÇANKAYA'ya, istatistik aşamasındaki yardımlarından dolayı Öğr. Gör. Dr. Yaşar SERTDEMİR'e ve Doç. Dr. Ersin NAZLICAN'a teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında tüm zorluklara katlanarak emek harcayan, sevgi ve hoşgörülerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Dr. Melahat POYRAZ'a ve sevgili kızım Elif Begüm'e ithaf ediyorum.

Dr. Mehmet Kaan POYRAZ

ADANA, 2014

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
KISALTMA LİSTESİ	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. İmmünsüpresif (Bağıklık sistemi baskılanmış) Hasta	4
2.2. İmmün Sistem Fonksiyonları Ve İmmün Yetmezlikler	6
2.3. Yetişkinde İmmün Yetmezlik Nedenleri	8
2.3.1. Nötrofil Sayı/Fonksiyonlarını Etkileyen Hastalıklar	10
2.3.2. T Lenfosit Sayı/Fonksiyonlarını Etkileyen Hastalıklar	11
2.3.3. B Lenfosit Sayı/Fonksiyonlarını Etkileyen Hastalıklar	11
2.3.4. Malnutrisyon	12
2.3.5. Böbrek Hastalıkları	12
2.3.6. Diabetes Mellitus (DM)	13
2.3.7. Protein Kaybettiren Enteropati (PKE)	14
2.3.8. Maligniteler	14
2.3.9. Dalak Yokluğu	14
2.3.10. İyatrojenik İmmün Yetmezlikler	14
2.4. Solunum Yolu Viral Etkenleri	15
2.4.1. Respiratuvar Sinsityal Virus (RSV)	15
2.4.1.1. RSV'nin morfolojisi ve yapısı	16
2.4.1.2. Klinik özellikler	16
2.4.1.3. Epidemiyoloji	17
2.4.2. Influenza virüs	18
2.4.2.1. Influenza virusu'nun morfolojisi ve yapısı	18

2.4.2.2. Klinik özellikler	18
2.4.2.3. Epidemiyoloji	19
2.4.3. Parainfluenza virüs	19
2.4.3.1. Parainfluenza virusu'nun morfolojisi ve yapısı	20
2.4.3.2. Klinik özellikler	20
2.4.3.3. Epidemiyoloji	20
2.4.4. Adenoviruslar	21
2.4.4.1. Adenovirus'un morfolojisi ve yapısı	21
2.4.4.2. Klinik özellikler	21
2.4.4.3. Epidemiyoloji	22
2.4.5. Metapneumovirus	22
2.4.5.1. Metapneumovirus'un morfolojisi ve yapısı	22
2.4.5.2. Klinik özellikler	23
2.4.5.3. Epidemiyoloji	23
2.4.6. Rhinovirus	23
2.4.7. Coronavirus	24
2.4.8. Bocavirus	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Nazofaringeal sürüntü örneklerinin toplanması	28
3.2. Multipleks real-time PCR	29
3.2.1. RNA/DNA ekstraksiyonu	29
3.2.2. cDNA sentezi	30
3.2.3. ARVI Screen Real-TM Multipleks real-time PCR amplifikasyonu	31
3.2.4. Influenza A ve B Multipleks Real-Time PCR	32
3.3. İstatistiksel Yöntem	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	52
KAYNAKLAR	54
ÖZGEÇMİŞ	60

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>		<u>Sayfa no</u>
Tablo 1.	International Union of Immunodeficiency Societies tarafından önerilen immün yetmezlik sınıflandırması	5
Tablo 2.	Hümorale immün yetmezlikler	6
Tablo 3.	Hücresele İmmün yetmezlikler	7
Tablo 4.	Kombine immün yetmezlikler	7
Tablo 4.	Kombine immün yetmezlikler	7
Tablo 5.	Fagositik fonksiyon defektleri	8
Tablo 6.	Kompleman eksiklikleri	8
Tablo 7.	Sekonder İmmün Yetmezlik Nedenleri	9
Tablo 8.	Multipleks real-time PCR ısı döngüsü	32
Tablo 9.	Influenza A ve B real-time PCR sıcaklık döngüsü	33
Tablo 10.	Bağışıklık sisteminin baskılanma nedenlerine göre olguların dağılımı	35
Tablo 11.	Çalışmaya alınan hastaların acil servise başvuru şikayetlerinin dağılımı	36
Tablo 12.	Hasta grubunda saptanan kronik hastalıklar	37
Tablo 13.	Hastaların acil servise başvurusundaki vücut ısıları dağılımı	37
Tablo 14.	Hastalarda saptanan kan sayımı değerlerinin dağılımı	38
Tablo 15.	Hastalarda cinsiyete göre virüs saptanma durumu	39
Tablo 16.	Çalışma hastalarının solunum yolu viruslarının varlığına göre dağılımı	40
Tablo 17.	Çalışma hastalarında virusların ek kronik hastalıklara göre dağılımı.	41
Tablo 18.	Bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi alan hastalarda virusların dağılımı	42
Tablo 19.	Hastalarda cinsiyete göre ölüm oranları	43
Tablo 20.	Ölen hastalarda kronik hastalıklara göre üreyen virusların dağılımı.	44

KISALTMA LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AdV	: Adenoviruslar
APV	: Avian Pneumovirus
ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
CMV	: Sitomegalovirus
Ct	: Cycle Threshold
DM	: Diabetes Mellitus
cDNA	: Complementary Deoksiribonükleik Asit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EBV	: Epstein Barr Virus
GTH	: Gecikmiş Tip Hipersensitivite
GVHH	: Graft Versus Host Hastalığı
HA	: Hemaglutinin
HBoV	: Human Boca Virus
HCoV	: Human Corona Virus
HD	: Hemodializ
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HN	: Hemaglütinin-Nörominidaz
HSE	: Herpes Simpleks Ensefaliti
HSV	: Herpes Simpleks Virus
HSV-1	: Herpes Simpleks Virus-1
IRAK-4	: IL-1 reseptör asosiye kinaz 4
KİT	: Kemik İliği Transplantasyonu
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
MPV	: İnsan Metapneumovirus
MSMD	: Syndrome of Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease
NA	: Nörominidaz
NK	: Natural Killer

PBS	: Phosphate Buffered Saline
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PD	: Peritoneal Dializ
PIV	: Parainfluenza Virus
PKE	: Protein Kaybettiren Enteropati
PWCA	: Saf Miyeloid Aplazi
RNA	: Ribonükleik Asit
RSV	: Respiratory Syncytial Virus
RT-PCR	: Revers Transkriptaz PCR
SARS	: Severe Acute Respiratory Syndrome
SBP	: Spontan Bakteriyel Peritonit
SLE	: Sistemik Lupus Erimatozis
VP	: Viral Protein
VZV	: Varisella Zoster Virus

ÖZET

Acile Başvuran İmmüsuprese Hastalarda Solunum Yolu Virus İnfeksiyonlarının Araştırılması

Amaç: Acil servise başvuran bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda alt solunum yolu enfeksiyonuna yol açan viral etkenlerin tipinin görülme sıklığının klinik seyre etkinliğini belirlemeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: İleriye dönük olarak yapılan bu çalışmada fakülte etik kurulunun onayı alındıktan sonra Kasım-2012 ve Aralık-2014 tarihleri arasında Acil Tıp AnaBilim Dalı'na bağışıklık sistemi baskılanmış olup solunum yolu enfeksiyonu şikayetleri ile başvuran yetişkin grup hastalar çalışmaya alındı. Yaş, cinsiyet, hastalık belirtileri (ateş, öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, solunum güçlüğü, göğüs ağrısı, baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı ve kusma, konfüzyon, başdönmesi), kemoterapi veya bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi ve ek hastalıklar kaydedildi. Alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) tanısı ile acil servise başvuran immün sistemi baskılanmış olan 75 hastadan alınan nazofaringeal sürüntü örnekleri solunum yolu viruslarının varlığını araştırmak için multipleks real-time PCR (ARVI Screen Real-TM, Sacace, Italy) ve Influenza A and B real-time PCR testi (Influenza A and B Real-TM, Sacace, Italy) ile çalışıldı.

Bulgular: En fazla başvuru şikayeti solunum güçlüğü (% 84,0) olup ikinci en sıklıkta öksürük (% 82,7) olduğu en az görülen başvuru şikayetinin ishal (% 6,7) olduğu belirlendi. Hastaların 31'inde (% 41,3) başvuru anında yüksek ateş (38,5-40,9 °C) mevcuttu. Hastaların (n=26; % 34,7)'sinde virüs saptanmadı,(n=29; % 38,7)'sinde bir tip virus, (n=12; % 16,0)'ında iki tip virus, (n=8; % 10,7)'sinde üç tip virus saptandı. En sık virüs coronavirus (% 22,7, en az bocavirus (% 5,3) saptandı. Hematolojik malignitesi olan hastalarda en sık RSV (% 26,3) ve parainfluenza virüs (% 26,3), onkoloji hastası olanlarda en sık coranavirus (% 29,6) , bağışıklık sistemi baskılayan tedavi alan hastalarda en sık RSV, parainfluenza, coronavirus ve rhinovirus (% 16,7) saptandı. 3'ü kadın (% 9,1) ve 7'si erkek (% 16,7) olmak üzere toplam 10 hastada ölüm gerçekleşti. Ölen hastalarda en sık rhinovirus (% 30,0) saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda acil servise başvuran bağışıklık sistemi baskılanmış ve solunum yolu enfeksiyonu düşünülen hastalarda en sık coronavirus tespit edilmiştir. Solunum yolu virus enfeksiyonları bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ölüm riskini artırmış olup bu tür hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılması için virusların tespitinde daha hassas ve hızlı testlere ihtiyaç vardır. Bu konu ile ilgili olarak yapılacak çok merkezli ve çok sayıda olgunun dahil olduğu çalışmalar konunun aydınlatılmasında daha detaylı veriler sunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Acil Tıp, İmmüsuprese, Solunum yolu enfeksiyonları, Virus

ABSTRACT

Evaluation of Respiratory Tract Viral Infections in Immunosuppressed Patients Admitted in the Emergency Department

Purpose: To assess the frequency of types of viruses causing lower respiratory tract infection and their effect on survey in immunosuppressed patients who admitted to emergency department.

Materials and Methods: Institutional Review Board approval was obtained for this prospective study. 75 adult immunosuppressed patients (median age, 56,03±15,34 years; 42 men, 33 women) who admitted to emergency department due to respiratory tract infection were included in this study between November, 2012 and December, 2014. Age, sex, disease symptoms (fever, cough, throat pain, runny nose, nasal congestion, respiratory distress, chest pain, head ache, myalgia, nausea and vomiting, confusion, vertigo), medications (chemotherapy or immunosuppressant) and additional disease were noted. Nasopharyngeal specimen collections were analyzed using multiplex real-time PCR and Influenza A and B real time PCR tests to assess respiratory tract infection viruses.

Results: Most frequent presentation symptoms were respiratory distress (% 84,0) and cough (% 82,7) and the less common symptom was diarrhea (% 6,7). 31 patients (% 41,3) were admitted with fever (38,5-40,9 °C). There was no virus determined in 26 patients (% 34,7); one, two and three types of viruses were determined in 29 (% 38,7), 12 (% 16,0) and 8 (% 10,7) patients, respectively. Coronavirus was the most frequent type (% 22,7) and the bocavirus was the less frequent type (% 5,3) of viruses. Respiratory syncytial virus (RSV) (% 26,3) and parainfluenza (% 26,3) were the most frequent viruses in patients with haematological malignancies. Coronavirus (% 29,6) was the most common virus type in patients with cancer. RSV, parainfluenza, coronavirus and rhinovirus (% 16,7) were the most frequent viruses in patients with immunosuppressant medication. 3 female (% 9,1) and 7 male (% 16,7) patients were dead and rhinovirus was the most common type of virus detected in these patients.

Conclusion: Coronavirus was the most common type of virus in immunosuppressed patients with respiratory infection who admitted to emergency department. Sensitive and rapid tests are needed to avoid unnecessary antibiotic treatment in immunosuppressed patients with high mortality risk due to respiratory infection. Multi-institutional studies with large patient groups are needed to provide more detailed data and information.

Keywords: Emergency department, immunocompromised, respiratory tract infections, virus

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sağlam bir immun sistem; fagositoz, kompleman sistemi, hücresele ve hümorele özgül yanıt gibi birçok alt birimden oluşan ve vücudu mikroorganizmalara karşı koruyan karmaşık bir mekanizmadır. Bu karmaşık yapıda genetik bozukluklara bağılı olarak (primer) ya da sonradan oluşan farklı nedenlerle (kazanılmış) gelişen yetmezlikler immun yetmezliğı olan hasta grubunu oluşturur.¹

Acil servise sıklıkla bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar başvurmakta olup, bunlar arasında enfeksiyon hastalıklarının eşlik ettiğı klinik tablolara çoğunlukla rastlanmaktadır. İmmun yetmezlik kavramı altında; devam eden hastalığı olanlar (hematopoetik neoplazm, solid organ tümörleri, transplantasyon hastası) ya da bağışıklık sistemini baskılayan tedavi (immunsupresif tedavi,uzun süreli kortikosteroid tedavisi) yer almakta olup bağışıklık sistemi baskılanmış hasta grubunda enfeksiyon riski normal toplumdandan fazla olduğı kadar bu enfeksiyonun tanı ve uygun tedavisi için harcanabilecek sürede aynı gruba oranla çok daha uzundur. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda gelişen enfeksiyon hastalıklarının belirti ve bulguları bağışıklık sistemi sağlam olan gruptan farklı olabilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda en sık rastlanan enfeksiyon hastalıkları bulgusu ateş iken ateşli olguların yalnızca %30-60 ında mikrobiyolojik veya klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon gösterilebilmektedir.¹

İmmun yetmezlikli hasta grubunda enfeksiyon tedavisi için kullanılacak olan antimikrobiallerin hastanın primer hastalığı için kullanmakta olduğı ilaçlarla etkileşimi de iyi bilinmelidir.²

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda viral solunum yolu enfeksiyonlarına Respiratuvar Sinsityal Virus (RSV), Parainfluenza Virus (PIV) ve Influenza Virus gibi ajanlar neden olur. *Respiratuvar Sinsityal Virus*, küçük bebeklerde, yaşlılarda ve immun yetmezlikli hastalarda ölümcül pnömonilere neden olabilir. Solunum yolu virusları, etkenin bir solunum epitel hücresinden diğesine bulaşıp onun içinde çoğalması yoluyla alt hava yollarına yayılırlar. Enfekte epitel hücresi silyalarını kaybeder, bunun sonucu mukus ve debris birikir, enfekte alveol hücreleri sürfaktan üretimini azalması, salgıların dışarı sızması ve ödem sonucu yapısal bütünlüğünü kaybeder.³ Trakeit ve

bronşit gibi büyük hava yollarının inflamasyonu, terminal hava yollarının inflamasyonundan daha sıktır.

Terminal hava yollarında 5 farklı patolojik durum gösterilmiştir.1)Akut bronşiyolit 2)Nekrotizan bronşiyolit 3)İntertisyel pnömoni 4)Alveolar pnömoni 5)Diffuz alveolar hasar. Küçük hava yollarının viral enfeksiyonları, çeşitli mekanizmalarla bakteriyel pnömoni gelişmesine neden olabilir. Viral enfeksiyonlar ayrıca astım alevlenmelerine, amfizem ve kistik fibrozlu hastalarda pulmoner fonksiyonların bozulmasına yol açabilirler.⁴

Viral solunum yolu enfeksiyon etkenlerinden biri olan influenza virus sonbahar sonu, kış ayları ve ilkbahar başında görülmekle birlikte bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda oluşturduğu komplikasyonlar başta sekonder bakteriyel pnömoni olmak üzere altta yatan kronik hastalığın alevlenmesi ölümcül seyirli klinik tablo oluşturabilir.⁵

Respiratuvar Sinsityal Virus (RSV); Sıklıkla kış ve ilkbahar aylarında solunum yolu enfeksiyonuna neden olmaktadır. Respiratuvar Sinsityal Virus nazokomiyal salgınlar oluşturabilir. Hastanede bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda RSV ile infekte olabilir. Respiratuvar Sinsityal Virus (RSV) pnömonilere yol açabilmekle beraber mortaliteye neden olabilir.^{6,7,8} Ayrıca immun yetmezlikli hastalarda ağır pnömoni sonucu Erişkin Tip Solunum Distres Sendromu (ARDS)'na yol açabilir. Respiratuvar Sinsityal Virus (RSV) pnömonisi ile birlikte sinüzit sıklıkla görülebilir hatta ölümcül bir seyir izleyebilmektedir.⁹

Parainfluenza virusu tip1,2 ve 3 çocuklarda görülen laringotrakeobronşitin (krup) en sık rastlanan etkenidir.¹⁰ Parainfluenza virusun tip 1 ve 3 erişkinlerde üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu salgınlarına yol açar. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda parainfluenza tip 3 kızamık pnömonisine benzer şekilde ölümcül dev hücreli pnömoniye neden olabilir.^{11,12}

İnsan metapneumovirus (hMPV),paramyxoviridae ailesinin bu yeni üyeside akut solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Bu virus daha çok 5 yaşından küçük çocuklarda solunum yolu enfeksiyonuna neden olmaktadır. Hafif bronşiyolit ve astım tablosundan ağır pnömonilere neden olmaktadır. İmmun yetmezlikli hastalarda da viral pnömoni etkenleri arasında akla getirilmelidir.^{13,14,15,16}

Acil servise altta immun yetmezliği olan ve enfeksiyon hastalıklarının zemin hazırladığı birçok klinik tablo ile başvuran hastalar bulunmaktadır. Enfeksiyon

hastalıkları açısından birinci sırada yer alan alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan viral etkenlerin erken dönemde belirlenmesi ve bu viral etkenlerin erken dönem tespiti acil yaklaşım, tanı ve tedavide etkinliği artıracaktır. Çalışmamızda acil servise başvuran immun yetmezlikli hastalarda alt solunum yolu enfeksiyonuna yol açan viral etkenlerin tipinin görülme sıklığının klinik seyre etkinliğini belirlemeyi hedeflemiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmmünsüpresif (Bağıklık sistemi baskılanmış) Hasta

İmmünite canlı organizmanın kendine yabancı olan maddeleri (mikroorganizma, antijen) tanıyarak etkisiz hale getirebilme ve/veya yok edebilme yeteneğidir. Dolayısıyla, enfeksiyonlar immün yetmezliklerin en sık görülen ortak özelliğidir. İmmün yetmezlikler birincil veya ikincil olabilir. Primer immün yetmezlikler en sık süt çocukluğu ve erken çocukluk çağında görülür. Süt çocukluğu ve çocukluk çağındaki immün yetmezlik hastalıklarında erkek/kız oranı 5/1, erişkinlerde ise 1/1.4'dür.^{17,18} Hümmöral immün yetmezliklerde enfeksiyonlar 6 aydan sonra başlar, hastaların çoğu 6-9. aylarda bulgu verir. Hüccresel immün yetmezliklerde ise bulgular yenidoğan döneminden itibaren başlayabilir.¹⁸

Primer immün yetmezliklerde, immün sistemdeki fonksiyon bozuklukları doğumsaldır. Gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı farklı ülkelerde 1/10.000 olarak rapor edilmektedir.^{19,20} Türkiye gibi gelişmekte olan ve akraba evliliğinin fazla olduğu ülkelerde bu oranın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.^{19,20,21,22}

Primer immün yetmezlikler seyrek görülen bir hastalık grubu olmakla birlikte zarar görme ve ölüm oranının yüksek olması nedeni ile klinik ve epidemiyolojik açıdan önem taşır. Kronik ve yineleyen bakteriyel, fungal, protozoal ve viral enfeksiyonlarla seyredir.^{18,23,24} Ancak ciddi enfeksiyonlar ortaya çıkmadan önce tanı konulması, klinik seyir ve aileye erken genetik danışma verilebilmesi yönünden önemlidir. Aile hikâyesinin ve klinik özelliklerin iyi araştırılması, fizik muayenenin ayrıntılı değerlendirilmesi ile hastalığın erken tanısı konulabilir. Tanının laboratuvar değerleri ile doğrulanması aşamasında da problemlerle karşılaşmaktadır. Tanıya ulaşmak tarama testleri ile zordur, çoğu vakada ileri inceleme gerekmektedir. Ayrıca henüz tanımlanmamış birçok immün yetmezlik olduğu düşünülmektedir.^{22,25} Bu nedenle, immün yetmezlik şüphesi olan hastalarda yapılacak tarama testlerinde tanısal sonuçlar elde edilmese bile, klinik bulguların immün yetmezlik düşündürdüğü durumlarda ileri tanı yöntemleri yapılmalıdır.

Primer İmmün yetmezlikler, Uluslararası İmmün Yetmezlik Dernekleri Birliği (International Union of Immunodeficiency Societies) tarafından 8 grupta sınıflandırılmaktadır (Tablo1).

Tablo 1. International Union of Immunodeficiency Societies tarafından önerilen immün yetmezlik sınıflandırması

Kombine T ve B hücre immün yetmezlikleri,
Antikor eksiklikleri
Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları
İmmün regülasyon bozuklukları
Fagositer sistem hastalıkları
İnnate immün sistem hastalıkları
Otoinflamatuvar hastalıklar
Kompleman eksiklikleri

Ancak primer immün yetmezlikler, klinik pratik açısından toplam beş grupta incelenmektedir (Tablo 2,3,4,5,6). Sıklık açısından değerlendirildiğinde, bu beş gruptan en sık karşılaşılan hümorale immün sistem kusurları (% 50–60) olup ve bunlar arasında Selektif IgA eksikliği en sık görülen gruptur. Bunu, hücreli immün sistem kusurları (% 10-15), kombine immün yetmezlikler (% 15-30), fagositer sistem kusurları (% 10-15) ve kompleman sistemi kusurları (% 1-3) izler.^{26,27} Primer immün yetmezlikler arasında Türkiye verileri'ne göre en sık antikor eksikliklerine bağlı immün yetmezlikler arasında yer alır.²⁸

Enfeksiyöz etkene özgü immün yetmezlikler de mevcuttur. MSMD (Syndrome of Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease), interferon gama reseptör 1 eksikliği nedeniyle klinik olarak ağır mikobakteri enfeksiyonları ile karakterize bir immün yetmezlik tipidir.²⁹ IRAK-4 (IL-1 reseptör asosiye kinaz 4) eksikliği olan çocuklar ise piyojenik bakterilere karşı duyarlıdırlar.^{30,31} Herpes Simpleks Ensefaliti (HSE)'nde HSV-1 virüsü ile santral sinir sinir sisteminin enfekte olmasıdır. Bazı hastalarda UNC93B-TLR3-interferon yolunda defekt gösterilmiştir.³⁰ Sekonder immün

yetmezlikler ise, kalıtsal olmayan, enfeksiyona, primer başka bir hastalığa veya ilaçlara sekonder olarak immün sistemde baskılanma olarak tanımlanmaktadır.^{17,18,32}

2.2. İmmün Sistem Fonksiyonları Ve İmmün Yetmezlikler

Bağışıklık İmmün sistemin başlıca fizyolojik fonksiyonu enfeksiyonlara karşı koruma olup immün yanıt sırasında self-toleransı devam ettirebilmekte ve kendini sınırlayabilmektedir. Hümorale immün yanıtta, B lenfositin ilk salgıladığı antikor; Ig M dir. Th2 yüzeyindeki CD40L ile B hücre yüzeyindeki CD40 etkileşince Ig M'den Ig G'ye izotip değişimi olur. CD40L eksikliğinde hiper IgM sendromları gelişir. IgM, erken immün yanıtta ve kan grubu gibi doğal antikor yanıtında rol oynar. Plasentadan geçmemesi nedeni ile yenidoğanda gösterilmesi aktif enfeksiyona işaret eder. IgG, enfeksiyonlara karşı geç oluşur ancak uzun süre kanda kalır. Sekonder immün yanıtta ise kısa sürede yüksek titrelere ulaşır. Yüksek IgG düzeyleri, akut enfeksiyonu göstermez ancak iki hafta ara ile IgG düzeyinde 4 kat artış ortaya çıkması akut enfeksiyona işaret eder. Plasentayı tek geçen ve yenidoğanda en çok bulunan immünglobulindir.²⁴

Tablo 2. Hümorale immün yetmezlikler

X'e bağlı agamaglobulinemi (Bruton hastalığı)
Hiper Ig M sendromu (X'e bağlı veya diğer)
Selektif İmmünglobulin eksiklikleri
Selektif Ig A eksikliği
Selektif Ig G alt grup eksikliği
X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom
Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi
Genel değişken immün yetmezlik (CVID)
Kappa zincir eksikliği

Tablo 3. Hücresel İmmün yetmezlikler

Di George anomalisi
Kronik mukokütanöz kandidiyazis
Nezelof sendromu
MHC Klas II Eksikliği
IL-12 reseptör eksikliği
ZAP 70 Eksikliği

Tablo 4. Kombine immün yetmezlikler

Di George anomalisi
Kronik mukokütanöz kandidiyazis
Nezelof sendromu
MHC Klas II Eksikliği
IL-12 reseptör eksikliği
ZAP 70 Eksikliği

Tablo 4. Kombine immün yetmezlikler

Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (SCID; X'e bağlı ve otozomal resessif)
Ataksi-telanjiyektazi
Wiskott-Aldrich Sendromu
Adenozin deaminaz (ADA) eksikliği
Pürin Nükleozid Fosforilaz Eksikliği (PNP)
Retiküler disgenezis
CD8 eksikliği

Tablo 5. Fagositik fonksiyon defektleri

Kronik granulomatöz hastalık (X'e bağlı ve veya otozomal resesif)
Myeloperoksidaz eksikliği
Lökosit adezyon defekti 1 ve 2
Nötrofil G6PD eksikliği
Sekonder granül eksikliği
Schwachman sendromu

Tablo 6. Kompleman eksiklikleri

C1q, C1r, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9 eksikliği
C1 inhibitör eksikliği
Faktör I, faktör H veya faktör D eksikliği
Properdin eksikliği

2.3. Yetişkinde İmmün Yetmezlik Nedenleri

Bağışıklık sistemin yeterliliği, doğal ve akkiz immunité elemanlarının düzenli işbirliği ve karşılıklı etkileşimi ile sağlanır ve devam ettirilir. Bunun için her iki kola ait hücre ve çözülebilir elemanların yeterli miktar ve etkinlikte olması gerekir. Bağışıklık sistemin yeterliliğın sağlanmasında görevi olan her bir bileşenin ne kadar önemli olabildiği o bileşenin eksikliğinde ortaya çıkan tablodan anlaşılabilir. İmmün sistemin bir veya daha fazla elemanındaki bozukluk genel olarak İmmün Yetmezlik Hastalıkları olarak isimlendirilen ve ciddi hatta ölümcül olabilen durumların gelişmesine yol açabilir. İmmün yetmezliğin şikayet ve bulgularının şiddeti ilgili bileşenin eksiklik ve/veya fonksiyon bozukluk derecesine bağlıdır. İmmün yetmezlik patogenezinde başlıca antikor (B lenfosit), hücresel [(T lenfosit), doğal öldürücü hücre (natural killer, NK)], fagositik sistem ve kompleman sistemine ait bozukluklar yer alır. Bazı hallerde birden fazlası birlikte bulunabilir.³³

Primer (konjenital) immün yetmezlikler genetik bozukluklar olup nisbeten nadir görülürler ve sıklıkla bebeklik ve çocukluk çağlarında karşımıza çıkarlarsa da bazen hayatın daha ileri yaşlarında da saptanabilirler. Kazanılmış ya da sekonder olarak

isimlendirilen grup ise daha siktir ve yetişkinlerde görülen immün yetmezlikler bu grupta yer alır (Tablo 7).

Tablo 7. Sekonder İmmün Yetmezlik Nedenleri

Kollajen Vasküler Hastalıklar
Maligniteler (z. Hematolojik), aplastik anemi
Malnutrisyon
Enfeksiyonlar (HIV, diğerleri)
Cerrahi, travma
Metabolik hastalıklar
Konjenital hastalıklar
Splenektomi, aspleni
Kanser kemoterapisi
İmmnsupresifler
Radyoterapi

Tablo 7’de yer almamakla birlikte yaşlılığında immün sistemde bazı olumsuzluklara yol açtığı, yaşlı nüfusun giderek arttığı çağımızda unutulmaması gereken önemli bir husustur.

65 yaşın üzerinde enfeksiyon hastalıklarının, 50 yaş üzerinde ise otoantikör pozitifliği sıklığı artar. Mono ve oligoklonal immünoglobulin yapımına eğilim olur. Bunlar T ve B lenfositlerdeki immün yaşlanma ile ilgilidir. Timus’ta yaşla ilgili bilinen gerileme olayı ile birlikte doğal T lenfosit üretimi giderek azalır, gecikmiş tip hipersensitivite (GTH) ve mitojen ile in vitro T lenfosit proliferatif yanıtlar zayıflar ve Th2 tipi sitokin yanıtına eğilim ortaya çıkar. Bunların bilinmesi yaşlılarda klinik gidişi kötüleştirecek ve ölüm oranını artıracak enfeksiyonlara karşı yaşlının immün yanıtlarının özellikleri düşünülerek hazırlanacak aşı programlarının düzenlenerek koruyucu immünite sağlanması açısından önemlidir (yüksek doz ve mukozal yüzeylere uygulanan aşı gibi).³³

Klinik pratikte karşılaşılan immun yetmezliklerin çoğunluğu immun sistemin primer bozukluklarına bağlı değildir. Sekonder immun yetmezlikler, altta yatan olayların yol açtığı doğal ve/veya kazanılmış immunitenin hücre ve efektör mekanizmalarındaki bozukluklarından kaynaklanır. Altta yatan hastalıklar bir ya da daha fazla sayıda immun bileşende bozukluğa yol açabilir, değişik hastalıklar/durumlar/tedavi etken ve yöntemleri immun sistemin belli bir bileşenini daha çok etkileyebilir ve altta yatan hastalık veya durumun tedavisi/ düzeltilmesi immun bozukluğun da düzelmesini sağlar. Bunların önceden bilinmesi immun yetersizlikten dolayı ortaya çıkabilecek bir enfeksiyondan sorumlu patojenin tahmini ve ona yönelik araştırma ve tedavinin planlanıp yürütülmesinde çok faydalı olacaktır. İmmun yetmezliğin başlıca belirtileri enfeksiyonlara eğilim, malignite sıklığında artış ve otoimmünite görülme sıklığında artmaya neden olabilir. İmmun yetmezlikli hastalarda karşılaşılan malignitelerin çoğu onkojenik viruslarla (ör. EBV) ilişkili bulunmuştur. Kanser insidansında artış en sık T lenfosit yetmezliklerinde görülür. T lenfositlerin virus enfeksiyonlarındaki rolü düşünüldüğünde, bu durum şaşırtıcı değildir. İmmun sistemin değişik bileşenleriyle ilişkili başlıca sekonder immun yetmezlik halleri ve bu durumlarda ortaya çıkması beklenen patolojiler aşağıdaki gibi özetlenebilir.³³

2.3.1. Nötrofil Sayı/Fonksiyonlarını Etkileyen Hastalıklar

Granülositopenik hastalar, hızla ilerlemeye eğilimli ciddi bakteriyel enfeksiyonlar açısından risklidir. Enfeksiyon riski granülositopeninin şiddeti ve süresi ile orantılı olarak artar. Enfeksiyon etkenleri sıklıkla Gr (-) bakteriler olmakla birlikte değişik hastanelerde patojen etkenler önemli farklılıklar gösterebildiği bilinmektedir. Granülositopeni uzun sürerse invazif mantar enfeksiyonları da eklenebilir.³³

- Kemoterapi ve radyoterapi, glukokortikoidler, bazı immunomodulator/ immunosupresifler
- Aplastik anemi, paroksizmal nokturnal hemoglobinuri, saf miyeloid aplazi (PWCA)
- Akut Myelositik Lösemi, Akut Lenfositik Lösemi

- İdiyosenkrazik ilaç reaksiyonları: Bazı antitiroid ajanlar, fenotiyazinler, antikonvulsanlar, sulfonamidler, antibiyotikler, antiaritmikler, antiinflamatuvarlar
- Bazı otoimmün romatizmal hastalıklar: Felty send. SLE
- Nutrisyon bozuklukları: Vit. B12, folik asit, bakır eksikliği

2.3.2. T Lenfosit Sayı/Fonksiyonlarını Etkileyen Hastalıklar

T lenfosit aracılı immunité yetersizliği bulunan hastalarda, başlıca makrofaj ve B lenfositler olmak üzere hücre içinde yerleşip çoğalan ve çoğunluğu normal insanlarda patojenik olmayan mikroorganizmalarla fırsatçı enfeksiyona eğilim vardır. En sık karşılaşılan fırsatçı enfeksiyon etkenleri arasında, mikobakteri, lejyonella, nocardiya, salmonella gibi bakteriler; kandida, histoplazma gibi çeşitli mantarlar; VZV, HSV, CMV, EBV gibi viruslar ve pneumocystis carinii ve toxoplasma gondii gibi protozoonlar sayılabilir. HIV enfeksiyonu ve yol açtığı AIDS'de ise virus CD4+ CD45RO+ T lenfositleri, makrofaj ve dendiritik hücreleri enfekte ederek sayıca azalmalarına sebep olur. Hastalık ilerledikçe immün yetmezlik derinleşir ve fırsatçı enfeksiyonlar, bazı maligniteler, erime sendromu ve santral sinir sistemi dejenerasyonu gibi olaylar gelişmeye başlar.³³

- Kemoterapi, immunsupresif ilaçlar, glukokortikoidler, antitimosit globulin ve anti-T monoklonal antikor tedavisi (OKT3, daclizumab gibi), fludarabin
- Total lenfoid ışınlama
- Miyeloablatif tedavi ve hematopoietik kök hücre nakli sonrası, GVHH (Graft Versus Host Hastalığı)
- Hodgkin lenfoma
- HIV enfeksiyonu, diğer bazı enfeksiyonlar (HTLV-1, Myc.tuberculosis, v.d)
- Malnutrisyon

2.3.3. B Lenfosit Sayı/Fonksiyonlarını Etkileyen Hastalıklar

B lenfosit aracılı immunité yetersizliği bulunan hastalarda sıklıkla kapsüllü bakterilerin sebep olduğu tekrarlayan ve kronik enfeksiyonlara eğilim vardır. Polisakkarit kapsüllü bakteriler içinde Streptococcus pneumonia, Haemophilus

influenza ve Neisseria suşları en sık rastlanan ajan patojenleri oluşturur. Enteroviruslar ve Giardia lamblia da ciddi enfeksiyonlara yol açabilir.³³

- KLL, multipl miyelom, Waldenstrom makroglobulinemisi
- Miyeloablatif tedavi ve allogeneik kemik iliği nakli sonrası

2.3.4. Malnütrisyon

Protein-Kalori malnütrisiyonu: En sık karşılaşılan sekonder immun yetmezlik nedenlerinden birisidir. Özellikle geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere dünyanın her yerinde ve her yaştaki bireyi etkileyebilmekle birlikte özellikle yaşlılar en önemli risk grubudur. Protein, yağ, mineral ve vitaminlerin yetersiz alımından kaynaklanan genel metabolik bozukluğun immun sistem hücrelerinin olgunlaşmalarını ve fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir. Özellikle hücresel immun sistemde erkenden ortaya çıkan bozukluklar olur. Aneji sıklığı normallere oranla 3 misli artmıştır. Hücresel immun sistemdeki bozukluğun derecesi beslenme durumunun ölçütü olarak kullanılabilir. Malnütrisyon sık enfeksiyona, sık enfeksiyonlar katabolik durum ve ciddi iştahsızlığa bunlar da kilo kaybına yol açar. Enfeksiyonlara bağlı ölüm ve zarar görme oranı artmıştır. Akut solunumsal enfeksiyonlar, gastroenterit ve paraziter enfeksiyon görülme oranı yüksektir. Bazı aşılar karşı antikor yanıtı bozuktur. Çinko eksikliği, vitamin A, vitamin B12 ve demir eksikliklerinde özellikle hücre aracılı immun sistemde olmak üzere değişik bozukluklar gelişebilir. Sağlıklı yaşlılara vitamin E verilmesinin GTH yanıtlarını ve bazı aşılamalara karşı antikor yanıtını olumlu etkilediğine dair yayınlar mevcuttur.³³

Yeme bozuklukları: Anoreksia ve bulimnia nervoza'daki anormal yeme durumları malnütrisyona ve özellikle de hücresel immun sistemi ilgilendiren immun bozukluklara yol açar. Eşlik edebilen depresyon ve stres immun bozukluğa katkıda bulunur.³³

2.3.5. Böbrek Hastalıkları

Nefrotik sendromlu hastalar başta invazif pnömokok hastalıkları, spontan selülit ve bakteriyel peritonit olmak üzere enfeksiyonlara hassastır. Başlıca bozukluk hücresel immunitede olup humoral immunité, kompleman sistemi ve fagositozdaki bozukluklar

da eşlik eder. Üremi ve dializ de immun sistemi olumsuz etkiler. Hemodializ (HD) ve peritoneal dializ (PD) hastalarının %12-15'inde ölüm sebebi enfeksiyonlardır. Ölüme yol açan enfeksiyonların başında septisemi, solunum yolları enfeksiyonları ve Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP) gelir.

Hemodializ'li hastalarda bakteriyemik olayların sıklıkla sebebi vaskülyer iken PD'li hastalarda SBP ve tünel enfeksiyonlarıdır. Hemodializ'li hastalar transfüzyonla ilişkili enfeksiyonlar ve özellikle de kronik hepatit B ve C için risklidir. Dializ süresi ne kadar uzun ve serum IgG düzeyi ne kadar düşükse peritonit riski o kadar artar. Üremik hastalarda fagositik hücre fonksiyon bozukluğuda görülür. Hemodializ seansları sırasında gelişen kompleman aktivasyonu ve nötrofillerin dializ membranı ile teması sonunda gelişen lökosit aktivasyonu akciğer hasarı ve pulmoner hipertansiyona yolaçabilir. Üremiklerde genel olarak immunglobülin düzeyleri normal veya artmış ve sıklıkla poliklonal B hücre aktivasyonu ve otoantikor yapımı varken spesifik antikor yanıtı normallere göre düşüktür.³³

2.3.6. Diabetes Mellitus (DM)

Diabetiklerde enfeksiyonlara hassasiyet ve enfeksiyon biçimleri birden fazla ve değişik faktörlerden etkilenebilir. CD4+ T hücre sayısında azalma, proliferatif lenfosit yanıtlarında azalma ve organizmanın savunma yeteneğinin kaybolması her iki tip diabet hastalarında da bildirilmektedir. Humoral immunité nisbeten sağlam kalır. Pnömonokok ve H.influenza aşılara antikor yanıtı normal olmaya eğilimlidir. Kas içi yapılan Hepatit B aşısına yanıt yeterli, intradermal uygulamada ise düşük seviyede olabilir. Diabetik hastalarda fagositik hücre disfonksiyonu gözlenir. Tip I DM'lularda NK hücre sitotoksik aktivitesi düşük olabilir. DM'lu hastalarda C.albicans ve gram negatif bakterilerin ağız ve solunum yolları mukozasına bağlanmaları artarak taşıyıcılık ve daha sonraki invazif enfeksiyonlara zemin hazırlanmış olur. DM'lu hastalarda toplum kökenli ciddi pnömoniye bağlı zarar görme ve ölüm oranı yüksektir. Bu hastalarda S.aureus, Myc.tuberculosis ve gram-negatif organizmalarla enfeksiyon riski yüksektir. Özellikle erişkin diabetiklerde idrar yollarında mantar enfeksiyonu, nekrotizan fasiit, ekstremite enfeksiyonu, invazif otitis eksterna, amfizematöz kolesistit, piyelonefrit bazı enfeksiyonlar DM için tipiktir. Enfeksiyonlar diabetik ketoasidoza da zemin yaratarak morbiditeyi artırır. Diabetiklerdeki enfeksiyon riskini azaltmak için iyi metabolik

kontrol, pnömokok ve H.influenza aşuları, doku hasarının önlenmesi ve enfeksiyonların erkenden ve agresif olarak tedavisi gerekir.³³

2.3.7. Protein Kaybettiren Enteropati (PKE)

Çok çeşitli nedenlerle (H.pylori, CMV enfeksiyonları, intestinal lenfakjiyektazi v.d) PKE gelişebilir. Sebep ne olursa olsun barsaktan protein kaybı hipogamaglobulinemi ve enfeksiyon riskinde artışa yol açar.³³

2.3.8. Maligniteler

İleri evre/yaygın kanser olgularında hücrel ve humoral immün yanıtlarda bozukluk olur ve ilgili bölümlerde anlatılan mikroorganizmalarla enfeksiyon sıklığı artar. Lösemiler ve kemik iliğine metastaz yapmış kanserlerde normal lenfosit büyüme ve gelişimi bozulur. Hodgkin hastalığında organizmanın savunma yeteneğindeki azalma iyi bilinir. Ayrıca bazı tümörler TGF- β gibi lenfosit gelişimi ve fonksiyonlarını baskılayan maddeler üretebilir.³³

2.3.9. Dalak Yokluğu

Çeşitli nedenlerle yapılan splenektomi ya da orak hücreli anemideki dalak infarktı nedeniyle özellikle kapsüllü bakteriler (ör. Str.pneumoniae) başta olmak üzere enfeksiyon riski artar.³³

2.3.10. İyatrojenik İmmün Yetmezlikler

Kanser kemoterapisinde kullanılan sitotoksik ilaçlar genellikle hem olgun hem gelişmekte olan lenfositler yanı sıra granulosit ve monosit öncülerine de sitotoksik etki gösterir. Bu durum her etkenin kendi özellikleri ve kullanılan tedavi yöntemine göre belli bir süre immunsupresyon ve enfeksiyon riski getirir. Radyoterapinin de benzer riskleri vardır. Çeşitli otoimmün inflamatuvar ve diğer bazı inflamatuvar hastalıkların tedavisinde, allograft rejeksiyonların engellenmesinde kullanılan antiinflamatuvar, immunsupresif, immunomodulator ilaçlar da enfeksiyonlara eğilimi artırır ve bazıları uzun dönemde malignite riskinde artışa yol açabilir.³³

2.4. Solunum Yolu Viral Etkenleri

Solunum yolu enfeksiyonları bütün dünyada çocuklar ve erişkinler arasında, günlük yaşamda en sıklıkla rastlanan, aktif iş ve okul günü kaybına en çok neden olan enfeksiyon hastalıklarının başında gelmektedir. Özellikle akut solunum yolu enfeksiyonları gerek dünyada gerekse ülkemizde ölüm ve zarar görmesinin en önemli nedenleri arasında yer alır.^{35,36} Akut solunum yolu enfeksiyonlarının en sık karşılaşılan etkenleri viruslardır. Alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan birçok virus (*Respiratuvar Sinsityal Virus, Metapneumovirus, Bocavirus, Parainfluenza virusu, Influenza virusu, Enteroviruslar, Rhinovirus, Coronavirus, Adenovirus*), bakteri (*Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Chlamydophila pneumoniae Bordetella pertussis*), mantar ve parazit türü (*Aspergillus spp, Cryptococcus neoformans, Candida spp, A. lumbricoides, S. stercoralis, Toxocara spp*) bulunmaktadır. Alt solunum yolu enfeksiyonlarından en çok etkilenenler bebekler, çocuklar, yaşlılar ve immün sistemi baskılanmış kişilerdir.^{34,37}

2.4.1. Respiratuvar Sinsityal Virus (RSV)

İnsan respiratuvar sinsityal virus (RSV) *Paramyxoviridae* ailesinde yer alan *Pneumovirinae* alt ailesinde *Pneumovirus* cinsine ait bir virusdur. Tüm dünyada bebeklik ve çocukluk yaş grubunda viral alt solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli nedenidir. Özellikle iki yaşın altındaki çocuklarda bronşiyolit ve pnömoni hastalıklarında önde gelen etkenlerden biri olduğu saptanmıştır. Sağlıklı kişilerde RSV enfeksiyonu belirtisiz, kendiliğinden geçerken bağışıklık yetersizliği olanlarda ve ileri yaşta olanlarda ağır solunum yetersizliğinden ölüme kadar değişen hastalıklara neden olduğu görülmüştür.^{38,39} İnsan respiratuvar sinsityal virusu ilk olarak 1956 yılında üst solunum yolu enfeksiyonu olan bir şempanzeden izole edilmiştir. Kısa süre sonra aynı virus, pnömonili bir çocuktan ve Baltimore'de kruplu ikinci bir çocuktan izole edilmiştir ve karakteristik sinsityal etkisi olduğu bildirilmiştir. Yapılan birçok çalışmalar sonucu RSV'nin alt solunum enfeksiyonlarında sıklıkla etken olarak saptandığı gösterilmiştir.^{38,39}

2.4.1.1. RSV'nin morfolojisi ve yapısı

RSV, zarflı ve orta büyüklükte (120-300 nm) bir virustur, tek ve negatif zincirli, non-segmente bir RNA'sı vardır. RNA 10 major mRNA molekülünü kodlar. Bunlar; yapısal yüzey proteinleri olan F, G, SH (küçük hidrofobik, 1A proteini), gene yapısal matriks proteinleri olan M, M2 (22k), nükleokapsid ile birlikte olan yapısal N (nükleoprotein), P (fosfoprotein), L (polimeraz) ve yapısal olmayan NS1 ve NS2 proteinleridir.⁴⁰ RSV RNA'sının influenza ve rotavirusların aksine segmentsiz oluşu diğer viruslarla reassortment yapmaması açısından önemlidir.⁴¹ Reassortment virusun genetik yapısında potansiyel değişikliklere yol açarak daha virulan veya daha dirençli (antikor veya hücresel bağışıklığa karşı direnç şeklinde olabilir) virus tiplerinin gelişmesine yol açabilir. RSV zarf yüzeyinde immunojen nitelikli iki major antijenik yapısı vardır: Fuzyon (F) ve bağlanma (attachment; G) glikoproteini. Bunlara karşı nötralizan antikor geliştirebilir. G proteini, hücreye bağlanmaya yol açar; F proteinin virus ve hücre lipid membranlarının füzyonunu sağlar ve viral RNA'nın virustan hücreye akmasına yol açar. F proteini ayrıca infekte olmamış konak hücrelerinin sınırlı oluşumunu artırır. G proteini infektivite açısından daha az önemlidir. F proteini tek başına bile konak hücreyi infekte edebilir. RSV'nin A ve B olmak üzere iki alt tipi vardır; bunlar özellikle G protein yapısındaki değişikliklerden kaynaklanır. Her iki alt tipi de salgınlar sırasında eş zamanlı bulunabilir, aralarında çapraz korunma yoktur, zaten RSV enfeksiyonu sonrası immunité tam değildir, reenfeksiyonlar olabilir. Bazı yazarlar tip A'nın B'den daha virulan olduğunu belirtse de genel uzlaşma virulans açısından arada fark olmadığı şeklindedir.^{40,42}

2.4.1.2. Klinik özellikler

Günümüzde RSV, küçük çocuklarda pnömoni ve bronşiyolit hastalıklarının önde gelen etkenlerinden biri olarak bilinmektedir. Bunun dışında alt solunum enfeksiyonu, trakeobronşit, krup şikayet olmaksızın enfeksiyon oluşur. Alt solunum yolu enfeksiyonundan önce üst solunum yolu enfeksiyonu gelişir, önce nazal konjesyon, farenjit, yüksek ateş, öksürük bunu takiben birkaç gün sonra da alt solunum yolu enfeksiyonu belirtileri başlar. Dispne, interkostal kaslarda retraksiyon gelişir, solunum sayısında artma görülür ve hırıltı duyulur. Hastalık yaklaşık 1-3 hafta kadar sürebilir. Küçük çocuklarda orta kulak iltihabı komplikasyon olarak gelişir, bazende

S.pneumoniae enfeksiyona eşlik eder, bu durumda tedavisi de güçleşir. Toplumda pnömoni ve bronşiyolit yaygın olduğu dönemde ilk olarak RSV salgını düşünülmektedir. RSV enfeksiyonunun ciddiyeti yaşa, cinsiyete ve sosyoekonomik şartlara bağlıdır. Yapılan çalışmalar sonucu sosyoekonomik şartları düşük olan çocukların hastaneye yatışları sosyo ekonomik düzeyi yüksek olan çocuklara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Hastalığın erkek çocuklarda kız çocuklara göre daha ağır seyrettiği ve erkek çocuklarda daha sık görüldüğü saptanmıştır.^{38,39}

2.4.1.3. Epidemiyoloji

RSV, bebeklik döneminde alt solunum yolu enfeksiyonuna en sık yol açan virustur. RSV enfeksiyonu salgınları, tüm dünyada ve yılın belirli aylarında görülür. Her yıl belirli dönemde salgın oluşturmakla karakterize tek virustur. RSV enfeksiyonun da bazı yıllar salgınların olması ve yaşamın ilk aylarında enfeksiyonun yüksek görülme sıklığı yalnız insan viruslarına özgüdür. İngiltere ve ABD’ de salgın, ocak ve mart ayları arasında yer alır. Bu dönemlerde hastanelere alt solunum yolu enfeksiyonu ile başvuranların sayısında artış olur. Ilıman iklimli bölgelerde olgu sayısının maksimuma ulaştığı dönem, genellikle Aralık ve Nisan ayları arasındadır. Tropikal iklimli bölgelerde Haziran ve Aralık ayları arasındaki yağışlı dönemde RSV epidemisi olur. Bu virus ile enfeksiyonlar Hawaii’de yaz aylarında da bildirilmiştir. Ülkemizde epidemiler kışın ve ilkbaharın erken döneminde en fazladır.^{43,46} İki gruptan virus aynı anda etken olmaktadır. İki alt grubun oranı yıldan yıla, bölgeden bölgeye farklılık göstermekle birlikte çoğu kez A alt grubu ön plandadır. Salgınlar sırasında olguların çoğu 1- 2 ay içinde görülür. Tüm yaş grupları RSV’ye duyarlı olduğu halde RSV enfeksiyonu nedeni ile hastaneye yatışlar, genellikle 2- 6 aylık bebeklerde görülür. Erkeklerde hastalık daha ağır seyirlidir. Sosyoekonomik düzeyi düşük aile çocukları ve anne babası sigara içenlerde de enfeksiyon ağır geçme eğilimindedir. Hayatın ilk yılı sonunda bebeklerin %50’si primer RSV enfeksiyonu geçirir. İkinci yaşın sonunda hemen hepsi RSV ile enfekte olmuştur. RSV’ye özgü lokal ve sistemik nötralizan antikörlere rağmen, bu virus ile reenfeksiyon sık görülür.^{38,39} Bulaşma çoğunlukla enfekte damlacıklar ile olmaktadır. Respiratuvar Sinsityal Virus, yüzeylerde 6 saat kadar infektivitesini korur. İnfekte eller ve cisimler göz ve burun mukozasına değince bulaşma olur. İnfekte kişi ile yakın direkt temas olmadan hava yolu ile bulaşma nadirdir. Okul ve yuvalar, RSV’ nin

bulaşması için ideal yerlerdir. Kağıt ve kumaş gibi gözenekli yüzeylerde genellikle kısa süreli ve bir saatten az yaşar. Çevrede RSV' nin yaşama süresi nemlilik kadar, kuruluştan da etkilenir.⁴⁷

2.4.2. İnfluenza virüs

Influenza virusu ilk defa 1933 yılında Smith tarafından izole edilmiştir. İnfluenza B ilk kez 1939 yılında Francis ve influenza C'de 1956'da Taylor tarafından izole edilmiştir. İnfluenza'nın İtalyanca'da yıldızlardan gelen gizli güç anlamını veren "influence" kelimesinden geldiği düşünülmektedir. İnfluenza grip etkenidir. Grip akut ve bulaşıcı olan solunum yolu hastalığıdır. İnfluenza virusu küçük çocuklardan yaşlılara kadar uzanan bir yaş grubunu etkileyen ve karakteristik olarak epidemilere yol açan virustur. Seyrek olarak da pandemiler yapar. İlk epidemisi 1173 yılında bildirilmiştir. 1580'de Asya, Avrupa ve Doğu Afrika'da ilk pandemi görüldüğü bildirilmiştir. Muhtemelen 40 milyona yakın kişinin ölümüne neden olan İspanyol influenza, 1918-1919 yıllarında görülmüştür ve dünyadaki en büyük pandemi nedenidir.³⁴

2.4.2.1. İnfluenza virusu'nun morfolojisi ve yapısı

Influenza virusu, *Orthomyxoviridae* ailesinde yer alan bir RNA virusudur. Morfolojik olarak 80- 120 nm çapında olan pleomorfik ve küresel yapıdadır. İnfluenza virusu negatif polariteli, segmentli, zarflı, heliks kapsitli ve yapısını kolaylıkla değiştirebilen bir virustur. Hastalıklardan sorumlu olduğu bilinen, nükleoprotein antijenlerinin değişikliğine göre A, B ve C olmak üzere 3 tipi bulunur.³⁴ İnfluenza viruslarından tanımlanmış olan Hemagglutinin (HA) ve Nörominidaz (NA) adı verilen iki majör yüzey glikoproteinleri vardır. Bu glikoproteinler virusun antijenitesini ve patojenitesini belirler. Hemagglutinin (HA) ve Nörominidaz (NA) proteinleri virus tiplerini belirlemede ve tanımlamada çok önemlidir.⁴⁸

2.4.2.2. Klinik özellikler

Influenza virusun yapmış olduğu hastalık, asemptomatik infeksiyondan ölüme kadar değişen tablo sergileyebilmektedir. Hastalığın kuluçka süresi 1-3 gündür. Enfeksiyon toplumun tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Hastalık adolesan ve çocuklarda yüksek ateş, baş ağrısı, eklem ağrısı, yüz kızarıklığı, kuru öksürük gibi

belirtilerle seyreder. Belirtiler genellikle 2-5 günde iyileşir, öksürük 4-7 gün devam edebilir. Küçük çocuklarda genellikle farenjit, eritem, tonsilit ve kusma görülür. Ayrıca yaşlılarda, bağışıklık yetersizliği olan kişilerde ve küçük çocuklarda ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. En sık rastlanılan bakteriyel pnömoni ve çocuklarda görülen merkezi sinir sistem komplikasyonudur. Influenza A infeksiyonunun, influenza B'ye göre daha şiddetli ve uzun sürdüğü bilinmektedir. Influenza salgını sırasında ölümler olduğu bildirilmiştir.^{49,51}

2.4.2.3. Epidemiyoloji

Influenza hastalıkları tüm dünyada her yaştaki ve cinsiyetteki insanları etkisi altına almaktadır. Influenza infeksiyonu özellikle çocuklarda solunum yolu hastalıklarının başında gelir. Influenza virusu infekte damlacıklarla öksürme, hapşırma veya konuşma sırasında bulaşmaktadır. Influenza virusunun en önemli özelliği, antijenik yapısındaki oluşan değişikliklerdir. Bu değişiklikler en çok influenza A virusunda ve daha az sıklıkla da influenza B virusunda görülür. Antijenik varyasyonun en çok görüldüğü yapılar hemaglütinin ve nörominidaz glikoproteinleridir. Bazen nadir olarak yapısal proteinleri ve diğer proteinleri de değişebilir. Oluşan varyasyon küçük çapta olursa antijenik drift, köklü bir genetik değişiklik şeklinde olursa antijenik şift olarak adlandırılır.⁵² Amfizem, kalp yetmezliği, hemoglobinopatiler, gebelik ve bağışıklığın baskılanmış olması durumlarında şiddetli hastalık ve ölüm oranı riski yüksektir. Influenza, bronşiyolit ve/veya pnömoni tablosuna neden olabilir. Influenza tip A, tip B'ye göre daha sık görülür ve daha ağır hastalığa neden olur. Çocukluk döneminde kış aylarındaki epidemiler sırasında okul çocuklarının dörtte üçü, okul öncesi çocukların ise yarısı infekte olur. Okullar epidemilerin toplumda yayılması için bir kaynak görevi görür. Çocuklarda krup, bronşiyolit ve pnömoni tablosuna yol açar.⁵³

2.4.3. Parainfluenza virüs

Parainfluenza viruslarının (PIV) üst solunum yollarında hastalık oluşturduğu bilinmektedir. İlk olarak 1955 yılında kruplu (laringotrakeobronşit) yeni doğanlardan izole edilmiştir. Çocuklarda solunum yollarında infeksiyon oluşturan viruslar arasında, RSV virustan sonra en sık hastaneye yatış nedeni olarak bilinmektedir. Küçük

çocuklarda PIV-1 en sık laringotrakeobronşit/krup etkeni, PIV-3 ise RSV'den sonra en sık bronşiyolit ve pnömoni etkeni olarak görülmektedir.⁵⁴

2.4.3.1. Parainfluenza virusu'nun morfolojisi ve yapısı

Parainfluenza virusu *Paramyxoviridae* ailesinden, 150- 300 nm çapında, pleomorfik, heliks kapsidli, zarflı, negatif polariteli, tek zincirli RNA virusudur. RNA genomu segmentsiz, lineer ve ortalama 15000 nükleotid içermektedir. Zarfta virusa özgül hemaglütinin-nörominidaz (HN) ve füzyon glikoproteinleri bulunmaktadır.⁵¹ Virus genomu yaklaşık sekiz-dokuz kadar protein kodlamaktadır. Bu proteinler altı tanesi yapısal, diğerleri yapısal olmayan proteinlerdir.³⁴

2.4.3.2. Klinik özellikler

Parainfluenza 1, 2 ,3 ve 4 virusları hafif üst solunum yolu infeksiyonundan (nezle, bronşit, hırıltı ve ateş) bronşiolit, pnömoni ve krup gibi ciddi alt solunum yolu hastalıkları yapabilmektedirler. Bu viruslar çocukluk yaş grubunun en sık rastladığı krup hastalığı nedenidir. Komplikasyon olarak en sık orta kulak iltihabı görülmektedir. Yapılan araştırmalar sonucu PIV tip 3'ün RSV ile bronşiolit ve pnömoninin esas etkeni olduğu ve hastane infeksiyonlarına da yol açtığı bildirilmiştir. Parainfluenza virusunun nadir olarak menenjit oluşturduğu da bildirilmiştir.^{39,55}

2.4.3.3. Epidemiyoloji

Tüm dünyada yaygındır. PIV tip 1 ve PIV tip 2'nin sonbahar-kış aylarında, PIV tip 3'un ise ilkbahar aylarında salgınlara neden olduğu bilinmektedir. RSV'den sonra çocuklarda en sık alt solunum yolu infeksiyonuna neden olan virustur. Tip 3 prevalandır ve çocukların hemen hemen yarısı ilk sene içinde infeksiyon geçirmektedir. Parainfluenza virusları ile enfeksiyon tekrarlanması da sık görülür. Parainfluenza virusları direkt temas veya infekte damlacıkların solunum yoluyla alınması ile bulaşır. Solunum yolu silli epiteline tutunan virus burada çoğalarak infeksiyon oluşturur. Dolayısı ile ilk özgül korunma mekanizması da lokal antikorlardır.⁵⁶ Doğal sekresyonlardaki antikorların, serum antikorlarına oranla direnç mekanizmasında daha etkili oldukları bilinmektedir.⁵⁴

2.4.4. Adenovirüsler

Adenovirüsler (AdV), nezle ve çocuklardaki diğer solunum yolu infeksiyon etkenlerinin yoğun olarak araştırıldığı bir dönemde, ilk kez adenoid dokudan hücre kültürü hazırlanması sırasında 1953 yılında izole edilerek orijin aldığı dokuya ithafen isimlendirilmiştir.⁵⁷ Aynı zaman diliminde akut solunum hastalığı ve primer atipik pnömoni olgularında hücre kültürlerine ekim sonrası adenovirüsler saptanmıştır. Günümüzde, doğada mevcut canlıları enfekte edebilen 100'ün üzerinde adenovirüs serotipi bilinmekle beraber bunların 51'i insanlardan izole edilmiştir.⁵⁸

2.4.4.1. Adenovirüs'un morfolojisi ve yapısı

İnsan adenovirüsleri, *Adenoviridae* ailesinde *Mastadenovirus* cinsinde yer alan zarfsız, çift zincirli DNA virüsleridir. 70 ile 90 nm çapında, ikosahedral simetrik olup moleküler ağırlıkları 5,000 ila 120,000 arasında değişen 10 yapısal protein içerirler. Adenovirüsler konak hücrenin nükleusunda çoğalır ve konak türüne özgüldürler. Virüs ile enfekte hücrelerin bir araya toplanması ile karakteristik tipik sitopatik etki oluştururlar. Hekzon kapsomerleri üzerinde cinse özgü antijenik determinantlar içerirler. Adenovirüsler ikosahedron şeklinedirler. Her bir virion 240 hekzon ve 12 pentondan oluşur. Çıplak virüslerdir, kübik yapının her bir köşesinde bir fiber yer alır. 12 fiber vardır. Fiberin uzunluğu her bir alt cins üyesi için karakteristiktir. Kapsit içinde tek moleköl halinde lineer, çift zincirli DNA bulunur.⁵⁴

2.4.4.2. Klinik özellikler

Adenovirüsler insanların hemen hemen tüm organ sistemlerinden izole edilmiş, bir çok klinik sendrom ile ilişkili bulunmuştur. Adenovirüs infeksiyonları tüm yıl boyunca endemik olup her yaşta görülür. En sık okul çağı çocuklarında infeksiyona yol açar, bu infeksiyonların % 50'si asemptomatiktir. Adenovirüsler kış ve bahar aylarında lokalize solunum yolu infeksiyonu salgınlarına, yazın yüzme havuzlarından kaynaklanan faringokonjunktival ateş, yılın herhangi bir ayında oftalmolojik işlemler ya da göz travmaları ile ilişkili epidemik keratokonjunktivite yol açarlar.⁵⁴ Bronşit, bronşiyolit ve pnömoni gibi alt solunum yolu infeksiyonları, sıklıkla adenovirüs infeksiyonlarında komplikasyon olarak görülür. Ölümcöl olabilen ağır pnömoni bebek ve çocuklarda,14 nadiren erişkinlerde görülür ve tip 3, 4, 7 ve 21 tarafından oluşturulur.

Böbrek ve karaciğer tutulumu gibi ekstrapulmoner tutulum özellikle bebeklerde ve bağışıklık yetersizliği olanlarda görülür ve bu tür hastalarda yaygın hastalık genellikle fatal seyirlidir. Adenoviruslar hastane infeksiyonuna neden olabilirler. Hastaneye yatan çocuklardaki pnömonilerin % 10'undan adenoviruslar sorumludur.⁵⁴

2.4.4.3. Epidemiyoloji

Adenoviruslar bebeklerde ve okul öncesi çocuklarda gastroenterit olgularının % 5-15'inden sorumludurlar. Çocuk yuvaları, yatılı okullar, yaşlı bakım evleri, askeri eğitim kampları ve hastaneler gibi kalabalık kapalı mekanlardaki tüm infeksiyonların insidansı, daha yüksektir. Aile içi infeksiyonlar siktir. Adenovirus infeksiyonları, immün yetmezlikli hastalarda siktir.⁵⁹ Askeri birliklerde akut solunum yolu infeksiyonu epidemileri günümüzde uygun serotipleri içeren kapsül şeklindeki aşularla önlenmektedir. Bir diğer epidemiyolojik özellik ise virusun semptomsuz olarak aylarca dışkı ile atılmasıdır. Bulaşma solunum yolundan saçılan damlacıklar ile ya da kontamine eşyalarla olur. Virus solunum yolunu ve gözü infekte edebilir. Hastane çalışanları infekte olabilir.

2.4.5. Metapneumovirus

İnsan metapneumovirüsü (MPV), Paramiksoviridae ailesinden bir RNA virüsüdür ve RSV ile ilişkili Pneumovirinae ailesinin alt grubunun bir parçasıdır olup 2001 yılında bulunmuştur.⁶⁰ Paramiksoviridae 2 alt gruba bölünür, Pneumovirinae ve Paramiksovirinae. Pneumovirinae 2 alt gruba ayrılır, Pneumovirus ve Metapneumovirus. Kuşlara ait pnömoviruslar (avian pneumovirus: APV) yüksek derecede MPV ile ilişkilidir. APV ve MPV taksonomistler tarafından Metapneumovirus cinsine ayrılmıştır çünkü yapısal olmayan protein NS1 ve NS2 gen kodunun eksikliği veya RNA genomundaki farklı gen diziminden dolayı pneumovirus cinsinin üyelerinden ayırt edilebilirler (A'dan D'ye). MPV; subgrup C APV homolog diziniyle yakından ilişkilidir. MPV hindi veya tavukları enfekte etmez, tek bilineni insandır.⁶¹

2.4.5.1. Metapneumovirus'un morfolojisi ve yapısı

MPV; zarflı, respiratuvar virüs olup tek zincirlidir ve segmentli değildir, negatif RNA genomuna sahiptir. APV ve MPV insan ve hayvan RSV virüsleriyle ilişkili

olmasına rağmen nonsegmente gen diziminde farklılık gösterirler ve APV ve MPV RSV genomunun 3' ucunda lokalize olan yapısal protein olmayan NS1 ve NS2'den yoksundurlar.⁶¹

2.4.5.2. Klinik özellikler

Virus her yerde bulunmaktadır ve hemen hemen 15 yaşına kadar tüm çocuklar bu virusla infekte olurlar. Metapnömovirus RSV gibi asemptomatik, hafif soğuk algınlığından ciddi bronşiyolit ve pnömoniye kadar değişen enfeksiyonlar yapabilmektedir. Seronegatif çocuklar, ileri yaşta olanlar ve bağışıklık yetersizliği olan kişiler risk altındadırlar. Çocuklarda soğuk algınlığının %15'inden metapnömovirusun sorumlu olduğu düşünülmektedir, özellikle orta kulak iltihabı en önemli komplikasyonudur. Hastalık belirtileri genelde öksürük, burun akıntısı, yüksek ateş ve boğaz ağrısıdır. Metapnömovirus enfeksiyonlu hastaların yaklaşık % 10'u hırıltı, nefes darlığı, pnömoni, bronşit veya bronşiyolit gibi hastalıklara yakalanabiliyorlar.⁶²

2.4.5.3. Epidemiyoloji

MPV salgınları, kışın geç dönemi ve ilkbaharın erken dönemi boyunca klimalarla yıllık epidemilerde ortaya çıkar ve genellikle yıllık RSV epidemilerinin bir kısmı ve tamamıyla çakışır. Uzun dönem çalışmalar tüm yıl boyunca sporadik enfeksiyonların ortaya çıktığını göstermektedir. Olağan viral yayılım henüz tanımlanamamıştır ancak infantlarda primer enfeksiyonu takiben haftalar içinde gelişebilir. İnkübasyon periyodunun 3-5 gün olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyonun tek kaynağı insandır. Geçiş şekilleri çalışmaları henüz yayınlanmamıştır, fakat geçiş geniş partiküllü aerosollerle içeren kontamine sekresyonlar veya kontamine yüzeylerle direk veya yakın temasla ortaya çıkar. Nozokomiyal enfeksiyonlar bildirilmiştir ve mükemmel bir el yıkama ile temas izolasyonu sağlık koruma önlemleri için uygundur.⁶¹

2.4.6. Rhinovirus

Soğuk algınlığının en sık rastlanan etkeni olan Rhinovirus, *Picornaviridae* ailesinden, *Enterovirus* cinsinden, zarfsız, tek zincirli, pozitif polariteli bir RNA virüsüdür. Viral genom, kapsit proteini (VP) olarak isimlendirilen dört adet yapısal proteinden oluşmakta; VP 1-3 kapsidin dış kısmında, VP 4 ise iç kısmında yer

almaktadır. Viral genomik RNA, 5' ucunda bir viral protein taşımakta (VPg) ve ribozoma giriş bölgesi (IRES, Internal Ribosome Entry Site) içermekte; bu bölge viral genomun hücreye girişini takiben direkt olarak poliprotein translasyonunu gerçekleştirmektedir. Poliprotein üç öncül proteine (VP 1-3) ayrılmakta, VP 1 öncül yapısal proteinleri, VP 2-3 replikaz aktivitesini, VPg hücreyi parçalayan proteinleri oluşturmaktadır.⁶⁴ İlk olarak 1956 yılında izole edilen Rhinovirus'ların kapsit proteinlerinin filogenetik analizi ile tanımlanmış A, B, C olarak isimlendirilen üç tipi, Rhinovirus A'nın 75, Rhinovirus B'nin 25, Rhinovirus C'nin 11 serotipi mevcuttur.⁶⁵ Rhinovirus'lar enteroviruslardan farklı olarak gastrointestinal sistemde çoğalmamaktadır. Solunum yolundan vücuda giren virüs, bir ila dört günlük inkübasyon periyodunun ardından üst solunum yollarını etkileyen soğuk algınlığı semptomlarına neden olmaktadır.⁶³ Hastalık genellikle, hapşırma, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, öksürük ve halsizlik ile kendini göstermekte, semptomlara genellikle ateş eşlik etmemekte ve hastalık yedi gün içerisinde kendiliğinden son bulmakta; orta kulak iltihabı, sinüzit, çocuklarda astım, bronşit, bağışıklığı baskılanmış kişilerde pnömoni gibi komplikasyonlar gözlenebilmektedir.^{66,67,68,69} Rhinovirus enfeksiyonlarının, her yaş grubunda tüm yıl boyunca tespit edilebildiği, ancak sonbahar döneminde gözlenen soğuk algınlığının büyük çoğunluğundan Rhinovirus'ların sorumlu olduğu bildirilmektedir.⁶⁹ Rhinovirus enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmak için özel antiviral bulunmamakta, semptomatik tedavi uygulanmaktadır ve korunma için geliştirilmiş bir aşısı mevcut değildir.⁶⁶

2.4.7. Coronavirus

Coronaviruslar; yarasa, fare, tavuk, hindi, domuz, kedi, köpek, tavşan, at, sığır ve insanlarda hastalık yapabilen, solunum, sindirim, kardiyovasküler ve sinir sistemini etkileyebilen, *Coronaviridae* ailesinden, pozitif polariteli, zarflı, 100-160 nm çaplı, RNA virüsleridir. Serolojik özelliklerine göre üç gruba ayrılan Coronaviruslar'dan serogrup bir ve iki memelilerden, üç ise kuşlardan izole edilmekte, insanları enfekte edebilen 229E ve NL63 tipleri grup bir (Alphacoronavirus), OC43, HKU1 ve SARS tipleri ise grup ikiye (Betacoronavirus) ait olup; grup üç kuşların virüslerini içermektedir. Çoğu coronavirus sadece tek bir hayvan türünü enfekte ederken, SARS etkeni olan coronavirus; insanları, primatları, rakunları, kedi, köpek ve rodentleri

enfekte edebilmektedir.^{70,71} Viral genom; yapısal proteinler olan ve virionun yüzeyinde bulunarak hücreye bağlanmayı sağlayan, tüm coronavirus'lerde ortak olan spike proteinini (S), grup II coronavirus'lerde bulunan, hücreye bağlanma veya ayrılımda etkili olduğu düşünülen bağlanma glikoproteinini (HE), virüsün paketlenmesinde rol oynayan matriks glikoproteinini (M), tomurcuklanmada M proteiniyle beraber rol oynayan zarf proteini (E), viral nükleokapsidi oluşturmada viral genomik RNA ile bağlantıda olan nükleokapsit oluşumunu sağlayan nükleoproteinini (N) ve ayrıca yapısal olmayan proteinleri kodlamaktadır.⁷¹

İlk insan coronavirus olguları, 1960'lı yıllarda 229E ve OC 43 alt tiplerinin etken olduğu üst solunum yolu enfeksiyonu olan kişilerde saptanmıştır. Fakat 2002 yılında üst ve alt solunum yollarını enfekte eden, böbrek, karaciğer ve sindirim sistemine de geçebilen akut solunum sendromu şeklinde bilinen SARS salgınıyla coronavirus'lar tekrar gündeme gelmiş; 2004 yılında ise NL63 ilk olarak 7 aylık bronşiolitli bir çocuktan 2005 yılında ise kronik akciğer hastalığı olan erişkin bir hastadan izole edilmiştir.^{70,72} 15 Eylül 2012 tarihinde pnömoni ve akut böbrek yetmezliği gösteren bir hastada, yarasa coronavirus'ları ile ilişkili olduğu belirtilen yeni coronavirus izole edilmiş, 21 Aralık tarihine kadar ise Katar, Arabistan ve Ürdün'den dokuz kişide virüs tespit edilmiş, beş hasta hayatını kaybetmiştir.⁸¹ SARS dışındaki insan coronavirusları ile enfeksiyonlar asemptomatik olarak seyredebileceği gibi ortalama üç gün süren; ateş, baş ağrısı, üşüme, burun akıntısı, boğaz ağrısı ve öksürük ile karakterize tablo şeklinde de görülebilmektedir. Serolojik çalışmalar coronavirus 229E ve OC43 enfeksiyonlarının erken çocukluk döneminde geçirildiğini göstermekte, ayrıca okul çağındaki çocukların % 50'sinde, erişkinlerin % 80'inde antikor saptanmıştır.^{71,73} Coronavirus NL63'ün krup riskini arttırdığı ve aynı zamanda RSV, Influenza ve Parainfluenza virüs ile çoklu enfeksiyonlara neden olabildiği bildirilmektedir.^{74,75} Coronavirus enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmak için özel antiviral bulunmamakta, bu virusla enfekte olup bulguları olan hastalara şikayetlerine yönelik tedavi uygulanmaktadır ve korunma için geliştirilmiş bir aşısı mevcut değildir.⁷¹

2.4.8. Bocavirus

İsviçre'de Karolinska Üniversitesi laboratuvarında nazofaringeal aspirat örneklerinde, 2005 yılında Allander ve arkadaşları tarafından izole edilen Bocavirus; *Parvoviridae* ailesinden tek zincirli bir DNA virüsüdür. Bocavirus; *Parvovirinae* alt ailesindeki tüm üyeler gibi yapısal olmayan (NS1) proteinini ve en az iki kapsit proteinini (VP1, VP2) kodlayan iki major açık okuma bölgesine (ORF) sahiptir ve aynı zamanda görevi henüz belli olmayan nükleoprotein (NP1) bölgesi, diğer ORF bölgelerinden daha küçük olan üçüncü bir ORF bölgesi bulunmaktadır. Üçüncü ORF bölgesi *Parvovirinae* alt ailesi ile aminoasit dizilimi olarak benzerlik göstermesine rağmen, majör ORF bölgeleri arasında en az % 43 farklılık bulunduğu için farklı gruplar oldukları belirtilmektedir.^{76,77}

Bocavirus, çocuklarda öksürük, burun akıntısı, ateş, gastrointestinal semptomlar ve hırıltılı solunuma neden olmakta; erişkin popülasyonunda ise predispozan faktörlerin, kalp ve akciğer hastalığının bulunması durumunda, burun akıntısı, öksürük ve hırıltılı solunumla seyreden enfeksiyonlara neden olmaktadır.^{78,79} Bocavirus enfeksiyonu genel olarak solunum ve gastrointestinal sistemin viral ve bakteriyel patojenleriyle çoklu enfeksiyon şeklinde seyretmekte; RSV, Adenovirus, Rhinovirus, Metapneumovirus, Influenza virüs ve Streptokok cinsi bakteriler ile %91'e varan çoklu enfeksiyonlar bildirilmektedir.⁸⁰ Ortalama iki yaşındaki çocuklarda Bocavirus DNA'sı solunum yolu, serum, dışkı ve idrar örneklerinde araştırılmış, solunum yolu hastalığı olan çocuklarda prevalansının % 2.7 ile % 19 arasında, gastroenteritli çocuklarda ise % 0.8 ile % 9.1 arasında değiştiği tespit edilmiştir.^{80,82,83} Bocavirus enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmak için özel antiviral bulunmamakta olup, semptomatik tedavi uygulanmaktadır ve korunma için geliştirilmiş bir aşısı mevcut değildir.⁸⁰ Tüm dünyada gözlenen, yüksek morbidite ve mortalite özelliğine sahip viral solunum yolu enfeksiyonları her yaş grubundan kişilerde görülebilmektedir. Bağışıklığın baskılanması, kronik hastalıklar ve predispozan etkenlerin varlığı sonucunda, bu grup enfeksiyonlar hospitalizasyona, yoğun bakım tedavisine ve hatta ölüme neden olabilmektedir. Özellikle viral etkenlerin kısa süre içerisinde tanısının gerçekleştirilmesi, tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesini ve koruyucu önlemlerin alınmasını sağlamakta; gereksiz antibiyotik kullanımının engellenmesine imkan

tanılmaktadır. Ancak bağışıklık sistemi baskılanmış olan kişilerde enfeksiyona eğilim artmakta ve tanı ve tedavi özel bir öneme sahip olmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Kasım-2012 ve Aralık-2014 tarihleri arasında Acil Tıp AnaBilim Dalı'na bağışıklık sistemi baskılanmış olup solunum yolu enfeksiyonu şikayetleri ile başvuran yetişkin grup hastalar çalışmaya alındı. Bağışıklık sistemi baskılanmış hasta tanımı içine; devam eden hastalığı olanlar (hematopoetik neoplazm, solid organ tümörleri, transplantasyon hastası) ya da bağışıklık sistemini baskılayan tedavi (immünespresif tedavi yada uzun süreli kortikosteroid tedavisi) alan hastalar dahil edilerek çalışmaya alındı. Çalışmamız Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı alındıktan sonra Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Biriminin TF2012LTP42 proje numarası ile çalışmaya başlandı. Çalışma süresince toplam 75 hasta çalışmaya dahil edildi. Alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) tanısı ile acil servise başvuran immün sistemi baskılanmış olan 75 hastadan alınan nazofaringeal sürüntü örnekleri kullanıldı ve solunum yolu viruslarının varlığını araştırmak için multipleks real-time PCR (ARVI Screen Real-TM, Sacace, Italy) ve Influenza A and B real-time PCR testi (Influenza A and B Real-TM, Sacace, Italy) ile çalışıldı.

3.1. Nazofaringeal sürüntü örneklerinin toplanması

Hasta ve hasta yakınları örnek alma işleminin basamakları ile ilgili bilgilendirilip olurları alındıktan sonra işlem anlatıldı. İşlem sırasında kendilerini arkaya doğru çekmemeleri için yaslanarak oturmaları sağlandı. Yaş olarak küçük olan hastalarda ise yakınlarından hastalarını kucaklarına alarak kol ve bacak hareketlerini engelleyecek şekilde sabitlemeleri istendi.

İşlem sırasında ağızdan nefes almaları ve gözlerini kapatmaları söylenen hastaların alınından tutup steril nazofaringeal naylon flokked eküvyon (Copan Diagnostics, Italy) yüze dik açıda burun deliğine yavaşça konuldu. Eküvyon, kontaminasyonu engellemek amacıyla burun iç yüzeyine değdirilmeden burun ve kulak memesi arasındaki mesafe kadar nazal boşluğun tabanına paralel şekilde direnç hissedilinceye kadar arkaya doğru ilerletildi. Direnç hissedildiğinde eküvyon 10-15

saniye nazikçe döndürülerek hücrelerin toplanması sağlandı. Hiçbir yere temas ettirilmeden yavaşça geri çekilen eküvyon, içinde 3 ml PBS (Phosphate Buffered Saline) bulunan, hastanın adı ve soyadı ile etiketlenmiş transport tüpüne kondu. Örnekler real-time PCR test ile çalışılıncaya kadar -80°C’de saklandı.

3.2. Multipleks real-time PCR

Çalışmaya dahil edilen hastalarda nazofaringeal sürüntü örneklerinde multipleks real-time PCR (ARVI Screen Real-TM, Sacace, Italy) ile RSV, rhinovirus, hMPV, adenovirus, PIV 1, 2, 3 ve 4, human bocavirus, human coronavirus OC43/HKU1 ve human coronavirus 229E/NL63 olmak üzere toplam 11 solunum yolu virusunun varlığı araştırıldı.

3.2.1. RNA/DNA ekstraksiyonu

Nazofaringeal sürüntü örneklerinden viral genom eldesi için yapılan ekstraksiyon işleminde Ribo-Sorb ARVI Screen Real-TM RNA/DNA Extraction (ARVI Screen Real-TM, Sacace, Italy) kiti kullanıldı. Üretici firmanın önerilerine göre RNA/DNA ekstraksiyonu aşağıdaki gibi yapıldı.

1. Lizis solüsyonu ve yıkama solüsyonu buz kristalleri kayboluncaya kadar 60-65°C’de bekletildi.
2. Negatif kontrol tüpü dahil olmak üzere hasta numarası ile etiketlenmiş ependorf tüpleri hazırlandı.
3. Her tüpe 450 µl lizis solüsyon ve 10 µl Internal Control RNA C+ (IC RNA) pipetaj yapılarak eklendi. Tüpler oda ısısında 5 dakika inkübe edildi.
4. C_{neg} olarak etiketlenmiş negatif kontrol tüpüne 100 µl C- Negative Control, diğer tüplere ise 100 µl örnek eklendi.
5. Tüpler vortekslendi ve 5000 g’de 5 saniye santrifüj edildi. Santrifüj sonrası erimeyen örnekler maksimum hızda (12000 g) tekrar 1 dakika santrifüj edildi.
6. Yeni tüpe aktarılan supernatant üzerine iyice vortekslenmiş sorbent’ten 25 µl eklendi.
7. Tüpler 5-7 saniye vortekslendi.

8. Oda ısısında 10 dakika inkübasyona bırakılan tüpler periyodik olarak vortekslendi.
9. Örnekler 1 dk 10000 g'de santrifüj işleminden sonra supernatant bariyerli pipet ucu kullanılarak pellete zarar verilmeden alınarak atıldı.
10. Her tüpe 400 µl yıkama solüsyonu konuldu. İyice vortekslenen tüpler 1 dakika 10000 g'de santrifüj edildi ve supernatant tekrar atıldı.
11. Tüplere %70'lik etanolden 500 µl eklendi. İyice vortekslenen tüpler 1 dakika 10000 g'de santrifüj edildi. Supernatant atıldı.
12. Tüplere tekrar 500 µl %70'lik etanol eklendi. Tüpler iyice vortekslendi, 10000 g'de 1 dakika santrifüj edildi. Supernatant uzaklaştırıldı.
13. Her tüpe 400 µl aseton eklendi ve tüpler iyice vortekslenip 10000 g'de 1 dakika santrifüj edildi. Supernatant atıldı.
14. Tüpler kapakları açık olarak 60°C'de 10 dakika inkübe edildi.
15. Her tüpe 50 µl RNA-eluent eklenerek pellet tekrar süspansiyon edildi ve 60°C'de 10 dakika inkübasyona bırakılan tüpler periyodik olarak vortekslendi.
16. Tüpler 2 dakika maksimum hızda (12000 g) santrifüj edildi.
17. RNA içeren supernatant cDNA sentezinde kullanılmak üzere -80°C'ye kaldırıldı.

3.2.2. cDNA sentezi

Elde edilen ekstraktlardan aynı gün içerisinde Reverta Reverse Transcription (ARVI Screen Real-TM, Sacace, Italy) kiti ile cDNA sentezi aşağıdaki gibi yapıldı:

1. Altı örneklik reaksiyon karışımı hazırlamak için 125 µl RT-mix içeren tüpe 5 µl RT-G-mix-1 eklendi. Karışım kısa bir süre santrifüj edildi ve 5-10 saniye vortekslendi.
2. Bu karışıma 6 µl M-MLV pipetaj yapılarak eklendi. Vorteks işlemi 3 saniye ve santrifüj işlemi 5-7 saniye yapıldı.
3. Hazırlanan reaksiyon karışımı, hasta numarasıyla etiketlenmiş PCR tüplerine 20 µl dağıtıldı.
4. Nükleik asit ekstraktları maksimum hızda (12000 g) 2 dakika santrifüj edilip supernatantların 20 µl'si dikkatli bir şekilde pipetaj yapılarak reaksiyon karışımı içeren tüplere eklendi.

5. Tüpler MJ Mini Personal Termal Cycler (Bio-Rad Life Science Research, France) cihazında 37°C’de 30 dakika inkübe edildi.
6. Elde edilen cDNA örnekleri her tüpe 40 µl TE-buffer eklenerek 1: 2 oranında dilüe edildi. Dilüe cDNA örnekleri real-time PCR işleminde kullanılmak üzere -70°C’ye kaldırıldı.

3.2.3. ARVI Screen Real-TM Multiplex real-time PCR amplifikasyonu

ARVI Screen Real-TM Multiplex RT-PCR kitinin gerektirdiği protokole uyarak cDNA örneklerinde araştırılan solunum viruslarına ait viral genom tespiti yapıldı.

1. ARVI Screen Real-TM kiti buzdolabından çıkarıldıktan sonra reagentlerin erimesi beklendi. Bu sırada 6 farklı PCR-mix-1 için 6 ependorf tüpü etiketlendi. Hasta örnekleri için 9, kontroller için 3 olmak üzere toplam 12 tane 6 tüplü strip hazırlandı.
2. Reaksiyon karışımları; 9 cDNA örneği + 1 pozitif kontrol + 1 negatif kontrol + 1 internal kontrol için 12 ile çarpılarak hesaplandı.

$$5 \mu\text{l} \times 12 = 60 \mu\text{l PCR-mix-2-FRT}$$

$$10 \mu\text{l} \times 12 = 120 \mu\text{l PCR-mix-1}$$

$$0,5 \mu\text{l} \times 12 = 6 \mu\text{l TaqF polymerase}$$

3. Her bir ependorf tüpüne 60 µl PCR-mix-2-FRT eklendi.
4. Her bir PCR-mix-1 kendisi için işaretlenmiş tüpe 120 µl eklendi.
5. En son olarak karışıma 6 µl TaqF polymerase eklendi. Vortekslenen tüpler kısa bir süre santrifüj edildi.
6. Her hasta örneği için dikey sırada 6 kuyulu strip kullanıldı. Stripteki kuyulara farklı viruslar için hazırlanan PCR-mix-1 karışımlarının 15 µl’si sırayla dağıtıldı.
7. Her 6 kuyulu hasta örneği stribine cDNA örneği 10 µl eklendi.
8. Negatif kontrol stribinde her bir tüpe 10 µl DNA-buffer, internal kontrol stribine 10 µl Internal Control DNA C+ eklendi. Pozitif kontrol stribine virus spesifik Positive Control cDNA uygun kuyucuğa 10 µl eklendi.

9. Stripler yarım saat önceden açılmış BioRad iQ5 cihazının kuyularına yerleştirildi ve tablo 8’deki ısı döngüsü programında çalıştırıldı.

Tablo 8. Multipleks real-time PCR ısı döngüsü

Sıcaklık, °C	Süre	Döngü
95°C	15 dakika	1
95°C	10 saniye	10
54°C	25 saniye	
72°C	25 saniye	
95°C	10 saniye	35
54°C	25 saniye floresan algılama	
72°C	25 saniye	

10. Bir saat sonunda sonuçlar değerlendirildi. RSV, HBoV, PIV 2, PIV 3 ve HCoV 229E/NL63 için Cy3 floresan kanalına, hMPV, adenovirus, rhinovirus, PIV 1, PIV 4 ve HCoV OC43/HKU1 için ROX floresan kanalına ve internal kontrol için FAM floresan kanalı kullanıldı.

Örnekler için siklus eşik değeri (cycle threshold; Ct) uygun floresan kanaldaki eşik çizgisinin üstünde bulunursa sonuç pozitif kabul edildi.

Örneklere ait Ct değeri yoksa ve internal kontrole ait FAM kanalındaki Ct değeri ≤ 32 ise sonuç negatif olarak değerlendirildi.

3.2.4. Influenza A ve B Multipleks Real-Time PCR

Influenza A and B Real-TM kitinin (Sacace, Italy) önerdiği protokole göre sentez edilen cDNA örnekleri ile multiplex RT-PCR amplifikasyonu yapıldı.

1. Influenza A ve B Real-TM kiti buzdolabından çıkarıldıktan sonra reagenlerin erimesi beklendi. Her örnek için yeni steril ependorf tüpe 10 μ L PCR-Mix-1, 5

μ L PCR-mix-2-FRT ve 0,5 μ L TaqF polymerase olmak üzere örnek sayısı kadar reaksiyon miksi hazırlandı. Ardından her tüpe bu reaksiyon miksinden 15 μ L dağıtıldı ve üzerlerine her bir örneğe ait 10 μ L cDNA eklendi.

- Her çalışma aşamasında negatif kontrol tüpüne 10 μ L DNA buffer, influenza A pozitif kontrol tüpüne 10 μ L cDNA influenza A C+, influenza B pozitif kontrol tüpüne 10 μ L c DNA influenza B C+ ve internal kontrol DNA pozitif kontrol tüpüne 10 μ L IC DNA dağıtıldı.
- Reaksiyon tüpleri Rotor Gene Q aletine yerleştirildi. Sıcaklık profili aşağıdaki şekilde ayarlandı (Tablo 9).

Tablo 9. Influenza A ve B real-time PCR sıcaklık döngüsü

Adım	Rotor Gene Q		
	Sıcaklık °C	Süre	Döngü
1	95	15dk	1
2	95	10sn	10
	54	25sn	
	72	25sn	
3	95	10sn	35
	54	30sn (FloresanTespit)	
	72	25sn	

- Influenza A virus ROX kanalında, Influenza B virus JOE kanalında ve internal kontrol FAM kanalında tespit edildi. Örnekler için uygun floresan kanaldaki döngü eşik değeri (cycle threshold; Ct) <33 altında ve floresan eğrisi eşik çizgisini geçtiğinde sonuç pozitif kabul edildi. Örnekler için Ct değeri yoksa ve internal kontrole ait FAM kanalındaki Ct değeri <28 ise sonuç negatif olarak değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 19.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 20-87 (ortalama yaş 56,03±15,34) arasında değişen 33'ü kadın (% 44,0) 42'si erkek(% 56,0) olmak üzere toplam 75 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yatış süreleri 7,44±10,7 gün (ort-2) idi. En kısa yatış süresi 24 saatten az (ortalama 5 saat) en uzun yatış süresi 59 gündü. Bağışıklık sistemi baskılanmış hasta tanımına; devam eden hastalığı olanlar (hematopoetik neoplazm, solid organ tümörleri, immunsuprese hastalık) ya da bağışıklık sistemini baskılayan tedavi (immunsupresif tedavi,uzun süreli kortikosteroid tedavisi) alan hastalar çalışmaya dahil edildi (Tablo 10). Çalışmaya dahil edilen hastaların bağışıklık sisteminin baskılanma nedenleri göz önüne alındığında onkolojik hastaların yaşamda kalımı ve ölümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (p<0,050).

Tablo 10. Bağışıklık sisteminin baskılanma nedenlerine göre olguların dağılımı

		Yaşayan n (%)	Ölen n (%)	p
Hematopoetik neoplazm	Var	19 (25,3)	1 (5,3)	0,436
	Yok	56 (74,7)	9 (16,1)	
Solid organ tümörü	Var	27 (36,0)	7 (25,9)	0,030
	Yok	48 (64,0)	3 (6,2)	
Transplantasyon hastası	Var	18 (24,0)	1 (5,6)	0,435
	Yok	57 (76,0)	9 (15,8)	
İmmunsuprese tedavi alan hasta	Var	51 (68,0)	4 (7,8)	0,066
	Yok	24 (32,0)	6 (25,0)	

Çalışmaya alınan hastaların acil servise başvuru şikayetleri göz önüne alınarak dağılımları değerlendirildiğinde en fazla başvuru şikayetinin solunum güçlüğü (n=63 % 84,0) olduğu ikinci en sıklıkta öksürük (n=62 % 82,7) şikayetinin olduğu ve en az

görülen başvuru şikayetinin ishal (n=5 % 6,7) olduğu belirlendi (Tablo 11). Çalışmaya dahil edilen hastaların şikayetlerinin varlığı göz önüne alındığında yaşamda kalım ile ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,050$).

Tablo 11. Çalışmaya alınan hastaların acil servise başvuru şikayetlerinin dağılımı

		Yaşayan n (%)	Ölen n (%)	p
Öksürük	Var	54 (87,1)	8 (12,9)	0,999
	Yok	11 (84,6)	2 (15,4)	
Boğaz ağrısı	Var	39 (86,7)	6 (13,3)	0,999
	Yok	26 (86,7)	4 (13,3)	
Burun akıntısı	Var	25 (92,6)	2 (7,4)	0,314
	Yok	40 (83,3)	8 (16,7)	
Burun tıkanıklığı	Var	14 (77,8)	4 (22,2)	0,239
	Yok	51 (89,5)	6 (10,5)	
Solunum güçlüğü	Var	54 (85,7)	9 (14,3)	0,999
	Yok	11 (91,7)	1 (8,3)	
Takipne	Var	35 (81,4)	8 (18,6)	0,174
	Yok	30 (93,8)	2 (6,2)	
Göğüs ağrısı	Var	20 (76,9)	6 (23,1)	0,086
	Yok	45 (91,8)	4 (8,2)	
Baş ağrısı	Var	33 (89,2)	4 (10,8)	0,736
	Yok	32 (84,2)	6 (15,8)	
Kas ağrısı	Var	23 (85,2)	4 (14,8)	0,999
	Yok	42 (87,5)	6 (12,5)	
Bulantı-kusma	Var	18 (90,0)	2 (10,0)	0,999
	Yok	47 (85,5)	8 (14,5)	
İshal	Var	4 (80,0)	1 (20,0)	0,521
	Yok	61 (87,1)	9 (12,9)	
Başdönmesi	Var	8 (80,0)	2 (20,0)	0,614
	Yok	57 (87,7)	8 (12,3)	

Olguların altta yatan ek kronik hastalıkları değerlendirildiğinde kronik akciğer hastalığı (n=22 % 29,3), kardiyovasküler hastalık (n=27 % 36,0), böbrek yetmezliği (n=3 % 4,0), endokrin ve metabolik hastalık (n=14 % 18,7) saptandı (Tablo 12). Çalışmaya dahil edilen hastaların ek kronik hastalıklarının varlığı göz önüne alındığında yaşamda kalım ve ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,050$).

Tablo 12. Hasta grubunda saptanan kronik hastalıklar

		Yaşayan n (%)	Ölen n (%)	p
Kronik akciğer hastalığı	Var	18 (81,8)	4 (18,2)	0,467
	Yok	47 (88,7)	6 (11,3)	
Kardiyovasküler hastalık	Var	24 (88,9)	3 (11,1)	0,999
	Yok	41 (85,4)	7 (14,6)	
Böbrek yetmezliği	Var	2 (66,7)	1 (33,3)	0,353
	Yok	63 (87,5)	9 (12,5)	
Endokrin ve Metabolik hastalık	Var	12 (85,7)	2 (14,3)	0,999
	Yok	53 (86,9)	8 (13,1)	

Çalışmaya alınan hastaların 31'inde (% 41,3) başvuru anında yüksek ateş(38,5-40,9°C) mevcuttu (Tablo 13). Hastaların verileri göz önüne alındığında yaşamda kalan ve ölen hastalar arasında vücut ısıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,050$).

Tablo 13. Hastaların acil servise başvurusundaki vücut ısıları dağılımı

	Yaşayan n (%)	Ölen n (%)	p
Normal (35,1-37,4 °C)	24 (85,7)	4 (14,3)	0,757
Hafif ateş (37,5-38,4 °C)	15 (93,8)	1 (6,2)	
Yüksek ateş (38,5-40,9 °C)	26 (83,9)	5 (16,1)	

Çalışmaya alınan hastaların kan sayımı verileri değerlendirildiğinde 7'sinde (% 9,3) lökopeni, 47'sinde (% 62,7) lökositoz, 14'ünde (% 18,7) trombositopeni, 9'unda (% 12,0) trombositoz, 48'inde (% 64,0) anemi, 15'inde (% 20,0) nötropeni ve 42'sinde (% 56,0) nötrofil saptandı (Tablo 14). Olguların kan sayımı verileri göz önüne alındığında yaşamda kalan ve ölen hastalar arasında beyaz küre, trombosit, hemoglobin ve nötrofil yüzdesi sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,050$)

Tablo 14. Hastalarda saptanan kan sayımı değerlerinin dağılımı

	Yaşayan n (%)	Ölen n (%)	p
Beyaz küre (WBC)			
Lökopeni (0-4000)	6 (85,7)	1 (14,3)	0,832
Normal (4001-10000)	19 (90,5)	2 (9,5)	
Lökositoz (10001 ve üzeri)	40 (85,1)	7 (14,9)	
Trombosit (PLT)			
Trombositopeni (0-149999)	11 (78,6)	3 (21,4)	0,613
Normal (150000-450000)	46 (88,5)	6 (11,5)	
Trombositoz (450001 ve üzeri)	8 (88,9)	1 (11,1)	
Hemoglobin			
Anemi (0-11,9)	41 (85,4)	7 (14,6)	0,999
Normal (12-17)	24 (88,9)	3 (11,1)	
Polisitemi (17,1 ve üzeri)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Nötrofil yüzdesi (NE)			
Nötropeni (0-44,9)	12 (80,0)	3 (20,0)	0,460
Normal (45-75)	17 (94,4)	1 (5,6)	
Nötrofil (75,1 ve üzeri)	36 (85,7)	6 (14,3)	

Çalışmaya alınan hastaların (n=26; % 34,7) virüs saptanmadı, (n=29; % 38,7) bir tip virus, (n=12; % 16,0) iki tip virus, (n=8; % 10,7) üç tip virus saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. Hastalarda cinsiyete göre virüs saptanma durumu

Cinsiyet	Virus saptanmayan n (%)	Bir virus tipinin saptanması n (%)	İki virus tipinin saptanması n (%)	Üç virus tipinin saptanması n (%)	p
Kadın	11 (33,3)	12 (36,4)	6 (18,2)	4 (12,1)	0,940
Erkek	15 (35,7)	17 (40,5)	6 (14,3)	4 (9,5)	

Hastaların alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan viral etkenler göz önüne alınarak değerlendirildiğinde influenza A (n=6; % 8,0) , influenza B (n=2; % 2,7), respiratuvar sinsityal virus (n=11; % 14,7), metapneumovirus (n=4; %5,3), parainfluenza virüs (n=13; %17,3), adenovirus (n=8; % 10,7), rhinovirus (n=10; % 13,3), coronavirus (n=17; % 22,7), bocavirus (n=4; % 5,3) olmak üzere 49’unda (% 65,3) virüs saptandı (Tablo 16). Solunum yolu enfeksiyon etkeni olan virusların varlığı veya yokluğunun ölen ve yaşayan hastalar arasında karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p>0,050).

Tablo 16. Çalışma hastalarının solunum yolu viruslarının varlığına göre dağılımı

Viruslar		Yaşayan n (%)	Ölen n (%)	p
Influenza A	+	5 (83,3)	1 (16,7)	0,999
	-	60 (87,0)	9 (13,0)	
Influenza B	+	2(100,0)	0 (0,0)	0,999
	-	63 (87,3)	10 (13,7)	
Respiratuvar sinsityal virus (RSV)	+	10 (91,9)	1 (9,1)	0,999
	-	55 (85,9)	9 (14,1)	
Metapneumovirus	+	3 (75,0)	1 (25,0)	0,443
	-	62 (87,3)	9 (12,7)	
Parainfluenza virüs	+	13(100,0)	0 (0,0)	0,194
	-	52 (83,9)	10 (16,1)	
Adenovirus	+	7 (87,5)	1 (12,5)	0,999
	-	58 (86,6)	9 (13,4)	
Rhinovirus	+	8 (80,0)	2 (20,0)	0,614
	-	57 (87,7)	8 (12,3)	
Coronavirus	+	15 (88,2)	2 (11,8)	0,999
	-	50 (86,2)	8 (13,8)	
Bocavirus	+	4(100,0)	0 (0,0)	0,999
	-	61 (85,9)	10 (14,1)	

Çalışmaya alınan hematopoetik neoplazmı olan hastalarda en sık RSV (% 26,3) ve parainfluenza virüs (% 26,3) saptandı. Solid organ tümörü olan hastalarda en sık coronavirus (% 29,6) saptandı. Bağışıklık sistemi baskılayan tedavi alan hastalarda en sık RSV, parainfluenza, coronavirus ve rhinovirus (% 16,7) saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Çalışma hastalarında virusların ek kronik hastalıklara göre dağılımı.

		Hematopoetik neoplazm	Solid organ tümörü	Transplantasyon hastası	Endokrin ve Metabolik Hastalık	Kr AC Hastalık
		Hasta n (%)	Hasta n (%)	Hasta n (%)	Hasta n (%)	Hastan (%)
Influenza A	+	1 (5,3)	3 (11,1)	1 (5,6)	1 (7,1)	3 (13,6)
	-	18 (94,7)	24 (88,9)	17 (94,4)	13 (92,9)	19 (86,4)
Influenza B	+	0 (0,0)	2 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	-	19(100,0)	25 (92,6)	18 (100,0)	14 (100,0)	22(100,0)
RSV	+	5 (26,3)	2 (7,4)	3 (16,7)	3 (21,4)	2 (9,1)
	-	14 (73,7)	25 (92,6)	15 (83,3)	11 (78,6)	20 (90,9)
Parainfluenza	+	5 (26,3)	2 (7,4)	3 (16,7)	4 (28,6)	4 (18,2)
	-	14 (73,7)	25 (92,6)	15 (83,3)	10 (71,4)	18 (81,8)
Adenovirus	+	2 (10,5)	3 (11,1)	2 (11,1)	1 (7,1)	3 (13,6)
	-	17 (89,5)	24 (89,9)	16 (88,9)	13 (92,9)	19 (86,4)
Bocavirus	+	0 (0,0)	2 (7,4)	1 (5,6)	2 (14,3)	2 (9,1)
	-	19(100,0)	25 (92,6)	17 (94,4)	12 (85,7)	20 (90,9)
Coronavirus	+	3 (15,8)	8 (29,6)	3 (16,7)	4 (28,6)	5 (22,7)
	-	16 (84,2)	19 (70,4)	15 (83,3)	10 (71,4)	17 (77,3)
Rhinovirus	+	2 (10,5)	4 (14,8)	3 (16,7)	2 (14,3)	3 (13,6)
	-	17 (89,5)	23 (85,2)	15 (83,3)	12 (85,7)	19 (86,4)
Metapneumovirus	+	0 (0,0)	1 (3,7)	2 (11,1)	1 (7,1)	2 (9,1)
	-	19(100,0)	26 (96,3)	16 (88,9)	13 (92,9)	20 (90,9)

Çalışmaya alınan immünsuprese tedavi alan 51 hastada en sık parainfluenza (% 23,5) ve coronavirus (% 23,5) saptandı. Kemoterapi alan 37 hastada ise en sık coronavirus (% 21,6) ve rhinovirus (% 16,0) saptandı (Tablo 18).

Tablo 18. Bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi alan hastalarda virusların dağılımı

		İmmünsuprese ilaç	Kemoterapi
		n (%)	n (%)
Influenza A	+	3 (5,9)	4 (10,8)
	-	48 (94,1)	33 (89,2)
Influenza B	+	1 (2,0)	2 (5,4)
	-	50 (98,0)	35 (94,6)
RSV	+	7 (13,7)	7 (18,9)
	-	44 (86,3)	30 (81,1)
Parainfluenza	+	12 (23,5)	3 (8,1)
	-	39 (76,5)	34 (91,9)
Adenovirus	+	4 (7,8)	5 (13,5)
	-	47 (92,2)	32 (86,5)
Bocavirus	+	4 (7,8)	0 (0,0)
	-	47 (92,2)	37(100,0)
Coronavirus	+	12 (23,5)	8 (21,6)
	-	39 (76,5)	29 (78,4)
Rhinovirus	+	6 (11,8)	6 (16,2)
	-	45 (88,2)	31 (83,8)
Metapneumovirus	+	3 (5,9)	1 (2,7)
	-	48 (94,1)	36 (97,3)

Yattığı kliniklerde veya takip edildikleri yoğun bakımlarda ölen çalışma hastaları göz önüne alınarak değerlendirildiğinde 3'ü kadın (% 9,1) ve 7'si erkek (% 16,7) olmak üzere toplam 10'u öldü (Tablo 19). Ölen hastaların dört'ünde virüs saptanmadı. Hematopoetik neoplazmı olan bir hasta da ve kronik akciğer hastalığı nedeniyle uzun dönem kortikosteroid tedavisi alan bir hastada, onkoloji hastası olan 7 hastanın 2'sinde virüs saptanmadı. Sadece solid organ tümörü olan bir hastada rhinovirus saptandı. Solid organ tümörü olan ve eşlik eden endokrin ve metabolik hastalığı olan bir hastada RSV ve coronavirus saptandı. Solid organ tümörüne eşlik eden kronik akciğer hastalığı olan iki hastanın birinde influenza A, metapneumovirus ve adenovirus diğer hastada rhinovirus saptandı. Solid organ tümörüne eşlik eden eş zamanlı endokrin ve metabolik hastalık ve kronik akciğer hastalığı olan bir hastada coronavirus saptandı. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalığı olan bir hastada rhinovirus saptandı (Tablo 20).

Tablo 19. Hastalarda cinsiyete göre ölüm oranları

Cinsiyet	Hasta Sayı (%)	Ölüm Sayı (%)
Kadın	33 (44,0)	3 (9,1)
Erkek	42 (56,0)	7 (16,7)

Tablo 20. Ölen hastalarda kronik hastalıklara göre üreyen virusların dağılımı.

		Hematopoetik neoplazm	Solid organ tümörü	Transplantasyon hastası	Endokrin ve Metabolik Hastalık	Kr AC Hastalık
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Influenza A	+	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)
	-	1 (100,0)	6 (85,7)	1 (100,0)	2 (100,0)	3 (75,0)
Influenza B	+	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	-	1 (100,0)	7 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	4 (100,0)
RSV	+	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
	-	1 (100,0)	6 (85,7)	1 (100,0)	1 (50,0)	4 (100,0)
Parainfluenza	+	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	-	1 (100,0)	7 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	4 (100,0)
Adenovirus	+	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)
	-	1 (100,0)	6 (85,7)	1 (100,0)	2 (100,0)	3 (75,0)
Bocavirus	+	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	-	1 (100,0)	7 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	4 (100,0)
Coronavirus	+	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (100,0)	1 (25,0)
	-	1 (100,0)	5 (71,4)	1 (100,0)	0 (0,0)	3 (75,0)
Rhinovirus	+	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	-	1 (100,0)	6 (85,7)	0 (0,0)	2 (100,0)	4 (100,0)
Metapneumovirus	+	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)
	-	1 (100,0)	6 (85,7)	1 (100,0)	2 (100,0)	3 (75,0)

5. TARTIŞMA

Acil servislere çok farklı şikayetlerle bağışıklık sistemi baskılanmış (immunsuprese) hastalar başvurmakta olup, bunlar arasında enfeksiyon hastalıklarının eşlik ettiği klinik tablolara çoğunlukla rastlanmaktadır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hasta grubu; immun yetmezliği olan veya buna neden olacak hastalığı olanlar (hematopoetik neoplazm, solid organ tümörü, transplantasyon hastası) ya da bağışıklık sistemini baskılayan tedavi (immunsupresif tedavi, uzun süreli kortikosteroid tedavisi) alan hastalardan oluşmaktadır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hasta grubunda enfeksiyon gelişmesi normal toplumdaki gibi bu enfeksiyonun tanı ve etkin tedavisi için harcanabilecek zaman çok daha uzun ve pahalıdır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda gelişen enfeksiyon hastalıklarının belirti ve bulguları bağışıklık sistemi sağlam olan bireylere göre farklılıklar gösterebilir.

Mevsimsel değişiklikler göstermekle birlikte sık rastlanan enfeksiyonlar arasında solunum yolu virüs enfeksiyonları görülmektedir.

Solunum yolu enfeksiyonlarına yol açtığı bilinen 200'den fazla virus tipi bulunmaktadır.⁸⁴ En sık karşılaşılan viruslar RSV, influenza A ve B, parainfluenza tip1-4, human adenovirus, human rhinovirus, human coronavirus ve enterovirus olarak sıralanmaktadır. Yeni tanımlanan virüslerde son yıllarda dikkati çekmiştir. Bunlar arasından 2001 yılından bu yana metapneumovirus (MPV) ve coronavirus ailesi içinde NL63 ve HKU1 virüsleri tanımlanarak literatüre girmiştir. Metapneumovirus 2001 yılında Hollanda'dan Van den Hoek ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu bildirilenlere en son eklenen virüslerden biri de 2005 yılında Allender ve arkadaşları tarafından tanımlanan bocavirustur.⁸⁵ RSV, influenza, parainfluenza, adenovirüsler, picornavirus gibi toplum kökenli virüsler immunsuprese yetişkin kanserli hastalarda önemi solunum yolu enfeksiyonu nedenidir.⁸⁶

Viral etkenlere yönelik incelemeler, pek çok rutin mikrobiyoloji laboratuvarının ve çalışanlarının gerekli donanım ve deneyime sahip olmaması nedeniyle yapılamamaktadır. Bu nedenle gerek ülkemizde gerek veriler göz önüne alındığında ya

da kaynak taramalarında, solunum yolu viral hastalık etkenleri hakkındaki bilgiler kısıtlıdır.

Ülkemiz verilerine katkı sağlamak, solunum yolu enfeksiyonuna neden olan virus çeşitliliği ve bunların klinik değerlendirme, tanı ve tedavi etkinliğini belirlemek amacıyla çalışmamızda acile başvuran bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda solunum yolu viruslarını araştırdık.

Schnell ve arkadaşlarının yaptıkları influenza ile enfekte bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda pnömoni için risk faktörleri konulu araştırmalarında geriye dönük 100 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bunlarda başvuru şikayeti sıralanmıştır. Buna göre en sık rastlanan bulgu öksürük (% 71,0), ikinci en sık solunum güçlüğü (% 40,0), genel yakınmalar (kas ağrısı, başağrısı) (% 27,0)'sinde, bronkospazm (% 15,0)'inde, gastrointestinal şikayeti (% 11,0)'inde tespit etmişlerdir.⁸⁷

Widmer ve arkadaşlarının yaşlı erişkinlerde RSV, MPV ve Influenza viruslarının hastaneye yatış oranlarının araştırıldığı çalışmalarında en sık rastlanan bulgu (% 96,77)'sinde öksürük olup (% 87,1)'inde solunum güçlüğü, (% 80,65)'inde wheezing, (% 80,65)'inde burun akıntısı, (% 61,29)'inde boğaz ağrısı, (% 32,2)'inde kulak ağrısı, (% 38,7)'sinde bulantı-kusma, (%38,71)'inde kas ağrısı, (% 64,5)'inde baş ağrısı olduğunu tespit etmişlerdir.⁸⁸

Benzer şekilde bizde çalışmamızda hastaların acil servise başvuru şikayetleri göz önüne alınarak dağılımları değerlendirildiğinde en fazla başvuru şikayeti solunum güçlüğü (n=63; % 84,0) olup ikinci en sıklıkta öksürük (n=62; % 82,7)'sinde olduğu en az görülen başvuru şikayetinin ishal (n=5; % 6,7) olduğu belirlendi. Literatürde en sık bulgu öksürük iken çalışmamızda solunum güçlüğü saptanmasının nedeninin hastalarımızın (% 29,3)'ünde eşlik eden kronik akciğer hastalığının mevcut olması bu şikayete başvuru oranının yüksek olmasına neden olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda en az görülen başvuru şikayeti ishal olup daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Ayrıca acile başvuru şikayetleri göz önüne alındığında yaşamda kalım ve ölüm olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (p>0,050).

Widmer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların vücut ısıları baz alınmış ve % 70,97'sinde, Schnell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise % 88' inde (>38 °C) yüksek ateş varlığı saptanmışlardır.^{87,88}

Çalışmamızda hastaların % 41,3'ünde başvuru anında yüksek ateş (38,5-40,9 °C), % 21,3'ünde hafif ateş (37,5-38,4 °C) tespit edildi. Hastaların verileri göz önüne alındığında yaşamda kalan ve ölen hastalar arasında vücut ısıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmaması yüksek ateş şikayetinin acil servise başvuran bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar için bir bulgu olmadığını düşündürmüştür. Bu şikayete başka verilerin eklenmesi durumunda hastaların klinik gidişinin kötüleştiğini gösteren bir kriter olmuştur.

Lepiller ve arkadaşlarının görülme sıklığı yüksek olan coronaviruslar ile diğer solunum yolu virusları arasındaki ilişkinin araştırıldıkları çalışmalarında hastalardan alınan örneklerin (% 56,3)'ünde virüs saptanmamış olup, (% 37,4)'ünde bir tip virüs, % 6,1'inde iki tip virüs, % 0,2'sinde üç tip virus saptanmıştır.⁸⁹

Çalışmamızda hastaların (n=26; % 34,7) virüs saptanmadı, (n=29; % 38,7) bir tip virus, (n=12; % 16,0) iki tip virus, (n=8; % 10,7) üç tip virus tespit edildi. Virus saptanmaması ve birden fazla virus saptanması göz önüne alındığında yaşamda kalan ve ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (p>0,050).

Whimbey ve arkadaşlarının yaptıkları bağışıklık sistemi baskılanmış yetişkin kanserli hastalarda toplum kökenli solunum yolu virüs enfeksiyonları konulu çalışmalarında RSV, influenza, parainfluenza, adenovirüsler, picornavirusler solunum yolu enfeksiyon nedenleri olarak sıralamıştır. En yüksek ölümcül pnömoni oranının lösemiden dolayı kemik iliği nakli olmuş kemik iliği baskılanmış hastalarda görülen RSV enfeksiyonundan kaynaklandığı saptanmıştır.⁸⁶

Widmer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 508 hastanın (% 6,1)'inde RSV, (% 4,5)'inde metapneumovirus, (% 6,5)'inde influenza saptanmıştır. Hastaların 288'i bağışıklık sistemi baskılanmış olup 241'inde virüs saptanmıştır. En sık RSV (n=19; % 7,8), takiben influenza (n=11; % 4,5) metapneumovirus (n=9; % 3,7) saptanmıştır. RSV ile enfekte hastaların influenza ile enfekte hastalar ile kıyaslandığında daha yaşlı ve immunsuprese olduğu, metapneumovirus ile enfekte hastaların daha yaşlı ve daha çok kardiyovasküler hastalığa sahip olduğu saptanmıştır. Bu üç virus ile enfekte hastalar arasında ölüm oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır.⁸⁸

Walker ve arkadaşlarının üçüncü basamak hastaneye yatışı yapılan hastalarda influenza olmayan solunum yolu virüs enfeksiyonlarının yaygınlığını ve virus çeşitliliğinin değerlendirildiği bir çalışmada 2013 yılında yaptıkları tek merkezli

çalışmada 502 hastada en sık görülen virusler rhinovirus (n=207; % 41,0), influenza A/H1N1 (n=140; % 28,0), metapneumovirus (n=55; % 11,0) olup bunu takiben RSV (n=48; % 10,0), parainfluenza virüs (n= 32; % 6,0), adenovirus (n=6; % 1,0), influenza B (n=4; % 1,0) ve 10 hastada (% 2,0) multiple virüs saptanmıştır. Hastaların (n= 222; %48)'inde bağışıklık sistemi baskılanmış olup en sık rhinovirus (n=104; % 47,0) ve takiben influenza A/H1N1 (n=42; % 19,0), metapneumovirus (n=26; % 12,0), RSV (n=19; % 9,0), parainfluenza (n=19; % 9,0), adenovirus (n=4; % 2,0), influenza B (n=3; %2,0) ve birden fazla virüs (n=5; % 3,0) saptanmıştır. Altta yatan bağışıklık sistem baskılanması olup ve bakterial pnömonisi olan H1N1, influenza A ve parainfluenza ile enfekte bir hasta ölmüştür.⁹⁰

Lepiller ve arkadaşlarının bağışıklık sistem baskılanması olan ve olmayan hastalarda yaptıkları çalışmada bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda en sık rhinovirus/enterovirus (% 59,1), coronavirus (% 15,4), RSV (% 10,2) ve en az influenza B (% 1,1) saptanmıştır. Bu çalışmada hastalardan ölen olmamıştır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, immun yetmezlikli olmayan hastalara oranla kıyaslandığında rhinovirus/enterovirus ve coronavirus sıklığının yüksek olduğu tespit edilmiştir.⁸⁹

Söderlund-Venermo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 6-48 aylık çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarında bocavirusun önemli bir etken olduğunu belirlenmiştir.⁹¹ Yapılan çalışmalarda bocavirus enfeksiyonlarının bağışıklık sistemi baskılanmış yetişkinler arasında nadir görüldüğü saptanmıştır.^{92,93,94}

Çalışmamızda bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda (n=4; % 5,3) bocavirus tespit edilmiştir.

Epidemiyolojik çalışmalar 65 yaş üstü, kardiyak veya pulmoner hastalığı olan ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların şiddetli metapneumovirus enfeksiyonu açısından yüksek riskli olduklarını göstermiştir.⁹⁵

Çalışmamızda hastaların alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan viral etkenler göz önüne alınarak değerlendirildiğinde en sık coronavirus (n=17; % 22,7), parainfluenza virüs (n=13; % 17,3), RSV (n=11; % 14,7), rhinovirus (n=10; % 13,3), adenovirus (n=8; % 10,7), influenza A (n=6; % 8,0), metapneumovirus (n=4; % 5,3), bocavirus (n=4; % 5,3) ve en az influenza B (n=2; % 2,7) olmak üzere (n=49; % 65,3) virüs saptandı. Solunum yolu enfeksiyon etkeni olan virusların varlığı veya yokluğunun

ölen ve yaşayan hastalar arasında karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,050$).

Walker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hematopoetik neoplazmlı hastalarda en sık rhinovirus (% 18,0), solid tümörü olanlarda da en sık rhinovirus (% 8,0) saptanmıştır.⁹⁰

Williams ve arkadaşlarının akut solunum yolu enfeksiyonu olan hematopoetik neoplazmlı hastalarda yaptığı çalışmada human metapneumovirus sıklığının RSV, influenza ve parainfluenza virüsler ile aynı olduğu saptamıştır. Hastaların üçte biri ölmüştür.⁹⁶

Kamboj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada solunum yolu enfeksiyonu olan kanser hastalarının % 2,7'sinde human metapneumovirus saptanmıştır. Hematopoetik neoplazmlı hastalarda human metapneumovirus sık iken diğer hastalarda RSV ve influenza daha sık bulunmuştur.⁹⁷

Englund ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hematopoetik kök hücre alıcısı olup alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle bronkoskopik alveolar lavaj yapılan hastaların % 3'ünde human metapneumovirus saptanmıştır. Klinik seyir şiddetli olup hastaların % 80'ini ölmüştür.⁹⁸

Weinberg ve arkadaşlarının akciğer transplantasyonu yapılan 60 hastada yaptıkları çalışmada en sık saptanan parainfluenza virus (% 17,0) olup, ikinci sıklıkta influenza (% 14,0) tespit etmişlerdir. En az sıklıkta ise rhinovirus (% 5,0) saptanmışlardır. Hastaların (% 19,0)'unda birden fazla virüs saptanmıştır. Bu çalışmada ölüm olmamıştır.⁹⁹

Çalışmamızda hematopoetik neoplazmlı olan hastalarda en sık RSV (% 26,3) ve parainfluenza virüs (% 26,3) saptandı. Solid organ tümörü olan hastalarda en sık coronavirus (% 29,6) saptandı. Bağışıklık sistemini baskılayan tedavi alan hastalarda en sık RSV, parainfluenza, coronavirus ve rhinovirus saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların bağışıklık sisteminin baskılanma nedenleri göz önüne alındığında onkolojik hastaların yaşamda kalımı ve ölümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p<0,050$).

Walker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemoterapi alan 60 hastada en sık rhinovirus (n=28 % 46,0) tespit edilmiştir.⁹⁰

Çalışmamızda bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi alan 51 hastada en sık parainfluenza (% 23,5) ve coronavirus (% 23,5) saptandı. Kemoterapi alan 37 hastada ise en sık coronavirus (% 21,6) ve rhinovirus (% 16,0) saptandı.

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda solunum yolu virüsleri ile enfeksiyonda ölüm oranı riski artmış olup gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılması için virusların tespitinde daha hassas ve hızlı testlere ihtiyaç vardır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda viral solunum yolu enfeksiyonu tedavisi için antiviral ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç vardır.⁹⁰

Walker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 502 hastanın 24'ü ölmüştür. Ölen hastalarda en sık influenza A/H1N1 (n=8; % 33,0), rhinovirus (n=7; % 29,0) takiben RSV (n=3; % 12,5), parainfluenza (n=2; % 8,0), adenovirus (n=2; % 8,0), metapneumovirus (n=1; % 4,0) olduğu belirlendi. Influenza B ölen hastalarda saptanmayıp bir hastada çoklu virus saptanmıştır.⁹⁰

Çalışmamızda yattığı kliniklerde veya takip edildikleri yoğun bakımlarda ölen çalışma hastaları göz önüne alınarak değerlendirildiğinde 3'ü kadın (% 9,1) ve 7'si erkek (% 16,7) olmak üzere toplam 10 hastada ölüm gerçekleşti. Ölen hastaların dört'ünde virüs saptanmadı. Hematopoetik neoplazmi mevcut olan bir hastada ve kronik akciğer hastalığı nedeniyle uzun dönem kortikosteroid tedavisi alan bir hastada, solid organ tümörü olan 7 hastanın 2'sinde virüs saptanmadı. Sadece solid organ tümörü olan bir hastada rhinovirus saptandı. Solid organ tümörü ve eşlik eden endokrin ve metabolik hastalığı olan bir hastada RSV ve coronavirus saptandı. Solid organ tümörüne eşlik eden kronik akciğer hastalığı olan iki hastanın birinde influenza A, metapneumovirus ve adenovirus diğer hastada rhinovirus saptandı. Solid organ tümörüne eşlik eden eş zamanlı endokrin ve metabolik hastalık ve kronik akciğer hastalığı olan bir hastada coronavirus saptandı. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalığı olan bir hastada rhinovirus saptandı.

Özetle solunum yolu virus varlığının ya da yokluğunun ölüm oranını değiştirmediği tespit edilmiş olup, benzer şekilde bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalarda ek hastalık varlığının ölüm veya hayatta kalma arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak bağışıklık sisteminin baskılanmasına neden olan bir hastalığa sahip (hematopoetik neoplazm, solid organ tümörü, transplantasyon hastası) ya da bağışıklık

sistemini baskılayan tedavi (immunsupresif tedavi,uzun süreli kortikosteroid tedavisi) alan hastaların acil servisteki takip ve değerlendirilmesi özel bir öneme sahiptir. İlk değerlendirilmede yapılması gereken öncelikler güvenlik çemberi uygulamalarının (havayolu güvenliği, monitorizasyon) yanı sıra, onkolojik aciller göz önünde bulundurularak değerlendirme yapılmalı, bu grup hastaların enfeksiyonlara eğiliminin fazla olduğu ve ölüm oranlarının yüksek olacağı göz önüne alınarak acil bir öncelik belirlenmesi gerekmektedir. Ayrıca bağışıklığı baskılanan veya buna neden olacak tedavi alan hastalarda tüm enfeksiyonlara eğilimin arttığı bunlar arasında solunum yolu enfeksiyonlarının ilk sırada yer aldığı görülmektedir. Bu grup hastalarda viral etkenlerin saptanması ve klinik gidişe etkisinin belirlenmesi erken tanı ve tedavide yararlı olacaktır. Çalışmamızda en sık coronavirus saptanmış olması ve coronavirus saptanan hastalarda hastanede kalış süresinin artması diğer solunum yolu viruslarıyla ölüm ve yaşamda kalım arasında anlamlı ilişkinin olması acil servise başvuran kanserli ve solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların değerlendirilmesinde viral etkenlerin önemli olduğunu düşündürmektedir. Bu konu ile ilgili olarak yapılacak çok merkezli ve çok sayıda olgunun dahil olduğu çalışmalar konunun aydınlatılmasında daha detaylı veriler sunacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya yaşları 20-87 arasında değişen 33'ü kadın yaş ortalaması $52,91 \pm 15,90$, 42'si erkek yaş ortalaması $58,48 \pm 14,60$ olmak üzere toplam 75 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaş ve standart sapmaları $56,03 \pm 15,34$ idi.
2. Çalışmaya alınan hastaların acil servise başvuru şikayetleri göz önüne alınarak dağılımları değerlendirildiğinde en fazla başvuru şikayeti solunum güçlüğü ($n=63$; % 84,0) olup ikinci en sıklıkta öksürük ($n=62$; % 82,7) olduğu en az görülen başvuru şikayetinin ishal ($n=5$; % 6,7) olduğu belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların şikayetlerinin varlığı göz önüne alındığında yaşamda kalım ile ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,050$).
3. Çalışmaya alınan hastaların ($n=31$; % 41,3) başvuru anında yüksek ateş ($38,5-40,9^{\circ}\text{C}$) mevcuttu. Hastaların verileri göz önüne alındığında yaşamda kalan ve ölen hastalar arasında vücut ısıları arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,050$).
4. Çalışmaya alınan hastaların kan sayımı verileri değerlendirildiğinde lökopeni ($n=7$; % 9,3), lökositoz ($n=47$; % 62,7), trombositopeni ($n=14$; % 18,7), trombositoz ($n=9$; % 12,0), anemi ($n=48$; % 64,0), nötropeni ($n=15$; % 20,0) ve nötrofil ($n=42$; % 56,0) saptandı. Olguların kan sayımı verileri göz önüne alındığında yaşamda kalan ve ölen hastalar arasında beyaz küre, trombosit, hemoglobin ve nötrofil yüzdesi sayıları arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,050$).
5. Olguların altta yatan ek kronik hastalıkları değerlendirildiğinde kronik akciğer hastalığı ($n=22$; % 29,3), kardiyovasküler hastalık ($n=27$; % 36,0), böbrek yetmezliği ($n=3$; % 4,0), endokrin ve metabolik hastalık ($n=14$; % 18,7) saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların ek kronik hastalıklarının varlığı göz önüne alındığında yaşamda kalım ve ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,050$).
6. Çalışmaya alınan hastaların ($n=26$; % 34,7) virüs saptanmadı, ($n=29$; % 38,7) bir tip virus, ($n=12$; % 16,0) iki tip virus, ($n=8$; % 10,7) üç tip virus saptandı.

7. Hastaların alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan viral etkenler göz önüne alınarak değerlendirildiğinde (n=6; % 8,0) influenza A, (n=2; % 2,7) influenza B, (n=11; % 14,7) RSV, (n=4; % 5,3) metapneumovirus, (n=13; % 17,3)'ünde parainfluenza virüs, (n=8; % 10,7) adenovirus, (n=10; % 13,3) rhinovirus, (n=17; % 22,7) coronavirus, (n=4; % 5,3) bocavirus olmak üzere (n=49; % 65,3) virüs saptandı. Solunum yolu enfeksiyon etkeni olan virusların varlığı veya yokluğunun ölen ve yaşayan hastalar arasında karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,050$).
8. Çalışmaya alınan hematopoetik neoplazmı olan hastalarda en sık RSV (% 26,3) ve parainfluenza virüs (% 26,3) saptandı. Solid organ tümörü olan hastalarda en sık coronavirus (% 29,6) saptandı. Bağışıklık sistemi baskılayan tedavi alan hastalarda en sık RSV, parainfluenza, coronavirus ve rhinovirus (% 16,7) saptandı .
9. Çalışmaya alınan immunsuprese tedavi alan 51 hastada en sık parainfluenza (% 23,5) ve coronavirus (% 23,5) saptandı. Kemoterapi alan 37 hastada ise en sık coronavirus (% 21,6) ve rhinovirus (% 16,0) saptandı.
10. Hastaların ortalama yatış süreleri $7,44\pm 10,7$ gün (ort-2) idi. En kısa yatış süresi 24 saatten az (ortalama 5 saat) en uzun yatış süresi 59 gündü.
11. Yattığı kliniklerde veya takip edildikleri yoğun bakımlarda ölen çalışma hastaları göz önüne alınarak değerlendirildiğinde 3'ü kadın (% 9,1) ve 7'si erkek (% 16,7) olmak üzere toplam 10 hastada ölüm gerçekleşti.
12. Ölen hastaların dört'ünde virüs saptanmadı. Hematopoetik neoplazmı olan bir hasta da ve kronik akciğer hastalığı nedeniyle uzun dönem kortikosteroid tedavisi alan bir hastada, solid organ tümörü olan 7 hastanın 2'sinde virüs saptanmadı. Sadece solid organ tümörü olan bir hasta da rhinovirus saptandı.
13. Solid organ tümörü ve eşlik eden endokrin ve metabolik hastalığı olan bir hastada RSV ve coronavirus saptandı. Solid organ tümörüne eşlik eden kronik akciğer hastalığı olan iki hastanın birinde influenza A, metapneumovirus ve adenovirus diğer hastada rhinovirus saptandı. Solid organ tümörüne eşlik eden eş zamanlı endokrin ve metabolik hastalık ve kronik akciğer hastalığı olan bir hastada coronavirus saptandı. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalığı olan bir hastada rhinovirus saptandı

KAYNAKLAR

1. **Donnley JP, Pauw B.** Infections in the immunocompromised host: general principles. In Mandel GL, Bennett MD, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Pennsylvania: Elsevier Churchill-Livingstone, **2005**: 3421-3432.
2. **Husain S, Singh N.** The impact of novel immunosuppressive agents on infections in organ transplant recipients and the interactions of these agents with the antimicrobials. *Clin Infect Dis* **2002**; 35:53-61.
3. **Aherne W, Bird T, Court SDM, et al.** Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* **1970**; 23:7-18
4. **Andersen P.** Pathogenesis of lower respiratory tract infections due to Chlamydiae Mycoplasma, Legionella and viruses *Thorax* **1998**; 53:302-7
5. **Anonym.** Prevention and control of influenza: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* **2006**; 55:1-42
6. **Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, et al.** Efficacy of influenza vaccine in nursing homes: reduction in illness and complications during an influenza A (H3N2) epidemic. *JAMA* **1985**; 253:1136-9.
7. **Hall CB.** The nasocomial spread of respiratory syncytial viral infections. *Annu Rev Med* **1983**; 34:311-9
8. **Englund JA, Sullivan CJ, Jordan C, et al.** Respiratory syncytial virus infection in immunocompromised adults. *Ann Intern Med* **1988**; 109:203-8.
9. **Katzman M.** Viral Respiratory Infections. In: Bone RC. *Pulmonary-Critical Care Medicine*. St. Louis: Mosby-Year Book Inc, **1998**: 8:1-21.
10. **Heilman CA.** Respiratory syncytial and Parainfluenza viruses. *J Infect Dis* **1990**; 161:402-6.
11. **Public Health Laboratory Service Communicable Disease Surveillance Centre:** Parainfluenza infections in the elderly 1976-82. *BMJ* **1983**; 287:1619.
12. **Delage G, Brochu P, Pelletier M, et al.** Giant-cell pneumonia caused by Parainfluenza virus. *J Pediatr* **1979**; 94:426-9.
13. **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**; 7:719.
14. **Boivin G, Abed Y, Pelletier G, et al.** Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory tract infections in all age groups. *J Infect Dis* **2002**; 186:1330.
15. **Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, et al.** Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* **2004**; 350:443.
16. **Boivin G, De Serres G, Cote S, et al.** Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis* **2003**; 9:634.

17. **Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL et al.** Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* **2007**; 120:776–94.
18. **Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA et al.** Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* **2005**; 94:1–63.
19. **Fischer A.** Immunodeficiency diseases. an experimental model for molecular medicine. *Lancet* **2001**; 357:1863–69.
20. **Puck JM.** Primary immunodeficiency diseases. *JAMA* **1997**; 278:1835–41.
21. **Notarangelo LD.** Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* **2010**; 125: S182–94.
22. **Tangsinmankong N, Bahna SL, Good RA.** Immunologic workup of the child suspected of immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* **2001**; 87:362–70.
23. **Farhoudi A, Aghamohammadi A, Moin M, et al.** Distribution of primary immunodeficiency disorders diagnosed in the Children’s Medical Center in Iran. *J Invest Allergol Clin Immunol* **2005**; 15:177–82.
24. **Behrman R, Kliegman R, Jenson H.** The Immunologic System and Disorders. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed, Philadelphia: Elsevier, **2004**:681–742.
25. **Oliveira JB, Fleisher TA.** Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* **2010**; 125:297–305.
26. **Javier FC, Moore CM, Sorensen RU.** Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. *Ann Allergy Asthma Immunol* **2000**; 84:25–30.
27. **Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS.** Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol* **2000**; 20:477–85.
28. **Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Keles S, Reisli İ.** Primer İmmün Yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Asthma Allergy Immunology* **2008**; 6:127–34.
29. **Filipe-Santos O, Bustamante J, Chappier A et al.** Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Semin Immunol* **2006**; 18: 347–61.
30. **Sancho-Shimizu V, Zhang SY, Abel L et al.** Genetic susceptibility to herpes simplex virus 1 encephalitis in mice and humans. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **2007**; 7: 495-505.
31. **Ku CL, Picard C, Erdös M et al.** IRAK4 and NEMO mutations in otherwise healthy children with recurrent invasive pneumococcal disease. *J Med Genet* **2007**; 44:16–23.
32. **Kovar MG, Serdula MK, Marks JS, et al.** Review of the epidemiologic evidence for an association between infant feeding and infant health. *Pediatrics* **1984**; 74:615–38.
33. **Aydıntuğ O.** Yetişkinde immün yetmezlik nedenleri. 4.Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. Antalya-Türkiye, 25-29 Eylül 2002.
34. **Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA.** Medical Microbiology. Yılmaz G (Çev. Ed.). Klinik Mikrobiyoloji, RNA Virüsleri, Dokuzuncu baskı. Ankara, Atlas kitapçılık, **2009**: 1308-1329.
35. **Garenne M, Ronsmans C, Campbell H.** The magnitude of mortality from acute respiratory infections in children under 5 years in developing countries. *World Health Stat Q.* **1992**; 45:180- 191.

36. **Kanra G, Tezcan S, Yılmaz G and Turkish National Respiratory Syncytial Virus (RSV) Team.** Respiratory Syncytial Virus epidemiology in Turkey. *Turk J Pediatr* **2005**; 47: 303-8.
37. **Tobita K, Siguirra A, Enomoto C, Furuyama M.** Plaque assay and primary isolation of influenza A viruses in an established line of canine kidney cells (MDCK) in the presence of trypsin. *Med Microbiol Immunol* **1975**; 162: 9- 14.
38. **Ball CB: Respiratory Syncytial Virus, Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR.** *Principles and Practice of Clinical Virology.* Cnchester: John Wiley and Sons, **1994**: 270-74.
39. **Collins PL, Chanock RM, Murphy BR.** Respiratory syncytial virus. Fields virology. Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE Eds. *Lippincott Williams Wilkins.* 4.baskı, Philadelphia USA, **2001**: 1443-1486.
40. **Hall BC.**Respiratory syncytial virus, Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ,Kaplan SL Eds.*Textbook of Pediatric Infectious Diseases,* Philadelphia: Saunders Company, **2004**; 2315-41.
41. **Welliver RC.** Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses. *Pediatr Infect Dis J* **2003**; 22: 6-12.
42. **Mc Connochie KM, Hall CB, Wallsh EE, Roghmann KJ.** Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. *J Pediatr* **1990**; 117: 52-62.
43. **Orenstein DM. Bronchiolitis: Behrman RE Kliegman RM, Arvin AM.** *Nelson Textbook of Pediatrics,* Philadelphia: Saunders Company, **1996**: 1211-1213.
44. **McIntosh K. Respiratory syncytial virus: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM,** *Nelson textbook of Pediatrics,* Philadelphia: Saunders Company,**1996**: 904-906.
45. **Karaivanova GM.** Viral respiratory infections and their role as a public health problem in tropical countries.*Afr J Med Sci* **1995**; 24:1-7.
46. **TR-FIA, Waris.** *Journal of Clinical Microbiology*,**1998**: 2581-85.
47. **Tristram DA, Welliver RC.** Respiratory Syncytial Virus. Murray PR, Baron EJ, Pfaller Mac, Tenover FC, Yolken RH Eds. *Manual of Clinical Microbiology,* Washington: ASM Pres, **1994**: 932.
48. **Şanlı K.** İnfluenza virusu ve domuz gribi. *Jopp Derg* **2010**; 2:4-12.
49. **Nguyen Van Tam.** Epidemiology of influenza. Nicholson G K, Webster R G, Hay AJ Eds. *Textbook of nfluenza Oxford Blackwell Science,* **1998**: 181-206.
50. **Nicholson KG, Wood JM, Zambon M.** Influenza. *Lancet* **2003**; 362:1733- 45.
51. **Simonsen L, Glerke MJ, Williamson GD.** The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health* **1997**; 87:1944-1950.
52. **İskanova B.** Beş yaşın altındaki çocuklarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde solunum yolu infeksiyonlarının viral etkenlerinin araştırılması. Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul,**2008**
53. **Selçuk T.** Viral pnömoniler. *Türkiye klinikleri derg* **2006**; 4:253-63.
54. **Bozkaya E.** Parainfluenza, adeno, korona ve rinoviruslar. *Ankem* **2006**; 20: 248-253.
55. **Lindquist SW, Darnule A, Istaş A, Demmler GS.** Parainfluenza virus type 4 infections in pediatric patiens. *Pediatr Infect Dis J* **1997**; 16:34-38.

56. **Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N,(eds).** Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. 1 Basım. Ankara: Aydoğdu Ofset basım evi. **2006**: 1-56.
57. **Günaydın M.** Adenovirüsler. In: Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldırım ŞT, Tanyüksel M. (Çev. Ed.). *Klinik Mikrobiyoloji*, 9. baskı. Ankara: Atlas kitapçılık, 2009:1589-1600.
58. **Jong JCD, Wermenbol AG, Uijterwaal MWV.** Adenoviruses from human immunodeficiency virus infected individuals, including two strains that represent new candidate serotypes Ad50 and Ad51 of species B and D. *J Clin Microbiol* **1999**; 37:3940-3945.
59. **Hierholzer JC.** Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin. Microbiol.Rev* **1992**; 5: 262-274.
60. **Van den HoogenB.G, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, Osterhaus AD.** A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat. Med* **2001**; 7: 719-724.
61. **Tang YW, Crowe JE, JR.** Respiratory Syncytial Virus ve Human Metapneumovirus. Uyar Y (Çev. Ed.). *Klinik mikrobiyoloji kitabı*, 2007: 87: 1361-1377.
62. **Crowe JE.** Human metapneumovirus as a major cause of human respiratory tract disease. *Pediatr infect dis J* **2004**; 23:215- 21.
63. **Collins PL, Crowe JE.** Respiratory Syncytial Virus and Metapneumovirus. İn: Knipe D, Howley PM, (Eds). *Fields-Virology*. London: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. pp. 1601-1646.
64. **Racaniello VR.** Picornaviridae The Viruses and Their Replication. İçinde Knipe D, Howley PM editörler. *Fields-Virology*. London: Lippincott Williams and Wilkins, 2007: 796-838.
65. **Palmenberg AC, Spiro D, Kuzmickas R, Wang S, Djikeng A, Rathe JA, et al.** Sequencing and Analyses of All Known Human Rhinovirus Genomes Reveal Structure and Evolution. *Science* **2009**; 324: 55-64.
66. **Turner RB, Couch RB.** Rhinoviruses. İn: Knipe D, Howley PM (Eds). *Fields-Virology*. London: Lippincott Williams and Wilkins, 2007: 895-909.
67. **Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al.** Community Study of Role of Viral Infections in Exacerbations of Asthma in 9–11 Year Old Children. *Br Med J* **1995**; 310: 1225–1229.
68. **Pitkaranta 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* **1997**; 35: 1791–1793.
69. **Arruda E, Pitkäranta A, Witek TJJ, Doyle CA, Hayden FG.** Frequency and Natural History of Rhinovirus Infections in Adults During Autumn. *J Clin Microbiol* **1997**; 35: 2864–2872.
70. **van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al.** Identification of a New Human Coronavirus. *Nat Med* **2004**; 10: 368–373.
71. **Lai MMC, Perlman S, Anderson LJ.** Coronaviridae. İn:Knipe D, Howley PM Eds. *Fields-Virology*. London: Lippincott Williams and Wilkins, **2007**: 1306-1335.
72. **McIntosh K, Dees JH, Becker WB.** Recovery in Tracheal Organ Cultures of Novel Viruses From Patients With Respiratory Disease. *Proc Natl Acad Sci* **1967**; 57: 933–940.

73. **Dijkman R, Jebbink MF, El Idrissi NB.** Human Coronavirus NL63 and 229E Seroconversion in Children. *J Clin Microbiol* **2008**; 46: 2368–2373.
74. **van der Hoek L, Sure K, Ihorst G, Stang A, Pyrc K, Jebbink MF, et al.** Human Coronavirus NL63 Infection is Associated with Croup. *Adv Exp Med Biol* **2006**; 581: 485–491.
75. **van der Hoek L, Sure K, Ihorst G, Stang A, Pyrc K, Jebbink MF, et al.** Croup is Associated with the Novel Coronavirus NL 63. *Plos Med* **2005**; 2 (8): 764-770
76. **Allander T, Tammi M, Eriksson M, Bjerkner A, Tivel-Lindell A, Andersson B.** Cloning of a Human Parvovirus by Molecular Screening of Respiratory Tract Samples. *Proc Natl Acad Sci* **2005**; 102:12891-12896.
77. **Lindler J, Madrow SA.** Novel Parvovirus to Infect Humans. *Intervirology* **2008**; 51:116-122.
78. **Chow BDW, Huang YT, Esper FP.** Evidence of Human Bocavirus Circulating in Children and Adults, Cleveland, Ohio. *J Clin Virol* **2008**; 43:302-306.
79. **Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters HGM, Lehtinen P, Österback R, et al.** Human Bocavirus and Acute Wheezing in Children. *Clin Infect Dis* **2007**; 44:904–910.
80. **Lindner J, Karalar L, Schimanski S, Pfister H, Struff W, Modrow S.** Clinical and Epidemiological Aspects of Human Bocavirus Infection. *J Clin Virol* **2008**; 43:391–395
81. **World Health Organization.** Background and Summary of Novel Coronavirus Infection- As of 21 December **2012**
82. **Vicente D, Cilla G, Montes M, Pérez-Yarza EG, Pérez-Trallero E.** Human Bocavirus a Respiratory and Enteric Virus. *Emerg Infect Dis* **2007**; 13: 636–637.
83. **Lau SK, Yip CC, Que TL.** Clinical and Molecular Epidemiology of Human Bocavirus in Respiratory and Fecal Samples from Children in Hong Kong. *J Infect Dis* **2007**; 196:986–93.
84. **Yılmaz G, Uzel N, Isık N, Baysal S U, Aslan S, Badur S.** Viral lower respiratory tract infections in children in İstanbul. *T Ped Infect Dis J* **1999**; 18: 173-77.
85. **Martins Júnior RB, Carney S, Goldemberg D, Bonine L, Spano LC, Siqueira M, Checon RE.** Detection of respiratory viruses by real-time polymerase chain reaction in outpatients with acute respiratory infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz* **2014**;109(6):716-721
86. **Whimbey E, Englund JA, Couch RB.** Community respiratory virus infections in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* **1997**; 17:10-8
87. **Schnell D, Mayaux J, de Bazelaire C.** Risk factors for pneumonia in immunocompromised patients with influenza. *Respir Med* **2010**; 104(7):1050-6.
88. **Widmer K, Zhu Y, Williams JV.** Rates of Hospitalizations for Respiratory Syncytial Virus, Human Metapneumovirus, and Influenza Virus in Older Adults. *The Journal of Infectious Diseases* **2012**; 206:56–62
89. **Lepiller Q, Barth H, Lefebvre F.** High Incidence but Low Burden of Coronaviruses and Preferential Associations between Respiratory Viruses. *Journal of Clinical Microbiology* **2013**; 51:3039-3046
90. **Walker E, Ison MG.** Respiratory viral infections among hospitalized adults: experience of a single tertiary healthcare hospital. *Influenza and Other Respiratory Viruses* **2014**; 8(3):282–292.

91. **Söderlund-Venermo M, Lahtinen A, Jartti T, Hedman L, Kemppainen K, Lehtinen P, Allander T, Ruuskanen O, Hedman K.** Clinical assessment and improved diagnosis of bocavirus-induced wheezing in children, Finland. *Emerg. Infect. Dis.* **2009**; 15:1423–1430.
92. **Kantola K, Sadeghi M, Antikainen J, Kirveskari J, Delwart E, Hedman K, Soderlund-Venermo M.** Real-time quantitative PCR detection of four human bocaviruses. *J. Clin. Microbiol* **2010**; 48:4044–4050
93. **Kantola K, Hedman L, Arthur J, Alibeto A, Delwart E, Jartti T, Ruuskanen O, Hedman K, Soderlund-Venermo M.** Seroepidemiology of human bocaviruses 1–4. *J. Infect. Dis* **2011**; 204:1403–1412
94. **Kantola K, Hedman L, Allander T, Jartti T, Lehtinen P, Ruuskanen O, Hedman K, Soderlund-Venermo M.** Serodiagnosis of human bocavirus infection. *Clin. Infect. Dis* **2008**; 46:540–546.
95. **HaaS LEM, Thijsen SFT , van Elden L, Heemstra KA .** Human Metapneumovirus in Adults. *Viruses* **2013**; 5:87-110
96. **Williams, JV, Martino R, Rabella, N, Otegui M, Parody R, Heck, JM, Crowe, JE Jr.** A prospective study comparing human metapneumovirus with other respiratory viruses in adults with hematologic malignancies and respiratory tract infections. *J. Infect. Dis* **2005**; 192:1061–1065.
97. **Kamboj M, Gerbin M, Huang CK, Brennan C, Stiles J, Balashov S, Park S, Kiehn, TE, Perlin DS, Pamer, EG, et al.** Clinical characterization of human metapneumovirus infection among patients with cancer. *J. Infect.* **2008**; 57:464–471.
98. **Englund, JA, Boeckh, M, Kuypers, J, Nichols, WG, Hackman, RC, Morrow RA, Fredricks DN, Corey L.** Brief communication: Fatal human metapneumovirus infection in stem-cell transplant recipients. *Ann. Intern. Med.* **2006**; 144:344–349.
99. **Weinberg A, Lyu, DM, Li S, Marquesen J, Zamora MR.** Incidence and morbidity of human metapneumovirus and other community-acquired respiratory viruses in lung transplant recipients. *Transpl. Infect. Dis* **2010**; 12:330–335.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mehmet Kaan POYRAZ
Doğum Tarihi : 1982
Medeni Durumu : Evli
Adres : Güzelyalı Mah. Adnan Kahveci Bulvarı, Arıkan Apt. Kat:2 No:4
Çukurova /ADANA
Telefon : 0 (507) 399 44 44
E-posta : mkaanpoyraz@yahoo.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi 2006
Görev Yerleri : 1. Haraççı Sağlık Ocağı
2. Kovancılar Toplum Sağlığı Merkezi
3. ÇÜTF Acil Tıp ABD, Adana
Yabancı Dil : İngilizce