MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

SARS-COV-2 PANDEMİSİNİ TAKİBEN AKUT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU İLE BAŞVURAN ÇOCUKLARDA VİRAL VE BAKTERİYEL SOLUNUM PATOJENLERİNİN TEMPORAL EĞİLİMLERİ VE ETKİLEŞİMLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem TÜRKMEN RECEN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Hörü Gazi

Manisa 2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, hekimlik mesleğine ve hayata yaklaşımıyla örnek aldığım, bilgisini ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, tezimin her aşamasında bilimsel katkıları ile bana yardımcı olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Hörü Gazi'ye saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Süheyla Sürücüoğlu'na, akademik ve mesleki gelişimimde büyük katkıları olan değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sinem Akçalı' ya, yetişmemde büyük emeği geçen, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim, değerli hocalarım Prof. Dr. Semra Kurutepe, Prof. Dr. Kenan Değerli, Prof. Dr. Nuri Özkütük, Prof. Dr. Talat Ecemiş'e teşekkürü borç bilirim. Tezimin istatistik çalışmalarında yardımcı olan Dr. Ecem Tüzün'e, ihtisas süresi boyunca uyum içinde çalıştığımız değerli asistan arkadaşlarıma ve tüm laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde desteğini ve sevgisini esirgemeyen, her zaman yanımda olan annem Ayla Türkmen'e, babam Hayri Türkmen'e ve kardeşim Özge Türkmen'e, bu süreçte beni hiç yalnız bırakmayan değerli eşim Sinan Recen'e teşekkürlerimi sunarım.

25.10.2022

Özlem Türkmen Recen

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ II

İÇİNDEKİLER III

TABLOLAR VI

ŞEKİLLER VII

KISALTMALAR VIII

I. GİRİŞ 1

II. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Akut solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan viral etkenlerin mikrobiyolojik özellikleri 3

2.1.1 Rinovirüsler 3

2.1.2. Respiratuvar Sinsityal Virüs 4

2.1.4. Koronavirüsler 7

2.1.5. Parainfluenza virüsler 9

2.1.6. Adenovirüsler 10

2.1.7. İnsan Metapnömovirüsü 12

2.1.8. Bocavirüs 13

2.2. Akut solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bakteriyel etkenlerin mikrobiyolojik özellikleri 14

2.2. Solunum yollarında virüs-bakteri konfeksiyonları 15

2.4. Akut solunum yolu enfeksiyonlarında klinik tablolar 17

2.4.1. Rinit 17

2.4.2. Akut farenjit 17

2.4.3. Otit 17

2.4.4. Sinüzit 18

2.4.5. Krup 18

2.4.6. Epiglotit 19

2.4.7. Trakeit 19

2.4.8. Akut bronşit 19

2.4.9. Akut Bronşiyolit 19

2.4.10. Pnömoni 20
2.5. Akut solunum yolu enfeksiyonlarının epidemiyolojisi 20
2.6. Çocuklarda ASE ilişkili risk faktörleri 22
2.6.1. Yaş ve cinsiyet 22
2.6.2. Ülkenin sosyoekonomik düzeyi 23
2.6.3. Anne sütü 23
2.6.4. Sigara dumanına maruziyet 24
2.6.5. Soba dumanına maruziyet 24
2.6.6. Annenin eğitim düzeyi 24
2.6.7. Maske kullanımı ve el hijyeni 24
2.6.8. Ailenin gelir durumu 25
2.6.9. Kalabalık ev ortamı 25
2.6.10. Kırsal bölgelerde yaşam 25
2.6.11. Coğrafik ve mevsimsel faktörler 25
2.7. Akut solunum yolu enfeksiyonlarında mikrobiyolojik tanı 30
2.8. Akut solunum yolu enfeksiyonlarında tedavi ve profilaksi 32
III. GEREÇ VE YÖNTEM 36
3.1. Çalışma grubunun tanımlanması 36
3.2. Örneklerin Alınması 37
3.3. Mikrobiyolojik tanı 38
3.3.1 Bakterilerin tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılıklarının belirlenmesi 38
3.3.2. Viral ve atipik bakteriyel solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinin tanımlanması 38
3.4. Anket verileri 40
3.5. İstatistiksel Değerlendirme 40
IV. BULGULAR 41
4.1. Tanımlayıcı veriler 41
4.1.1. Sosyodemografik değişkenler ve olası risk faktörleri 41
4.1.2. Klinik veriler 45
4.1.3. Tespit edilen viral ve bakteriyel etkenler 46
4.2. Analitik veriler 50
4.2.1. Sosyodemografik değişkenler ve olası risk faktörlerinin klinik ile ilişkisi 50
4.2.2 Mikrobiyolojik etken varlığının sosyodemografik değişkenler ve risk faktörleri ile ilişkisi 53

4.2.3. Viral etkenlerin sosyodemografik değişkenler ve risk faktörleri ile ilişkisi 55
4.2.4. Viral etkenlerin yaşa göre dağılımı 57
4.2.5. Viral etkenlerin aylara göre değişimi 59
4.2.6. Viral etkenlerin mevsimlere göre dağılımı 62
4.2.7. Viral etkenlerin ASE semptom ve klinik tablolar ile ilişkisi 65
4.2.8. Viral etken pozitifliği ile ilişkili faktörlerin regresyon indirgenmiş son modeline göre değerlendirilmesi 68
V. TARTIŞMA 70
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER 91
VII. ÖZET 94
VIII. İNGİLİZCE ÖZET / ABSTRACT 95
IX. EKLER 94
X. KAYNAKLAR 102

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Viral enfeksiyonlara sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişimini kolaylaştırıcı mekanizmalar (81) 15
Tablo 2: Farklı göreceli nem oranlarında damlacık bulaşı (121) 28
Tablo 3: Sosyodemografik değişkenler ve ASE ile ilgili olası risk faktörleri 42
Tablo 4 : Saptanan viral etkenlerin dağılımı 46
Tablo 5: Saptanan bakteriyel etkenlerin dağılımı 47
Tablo 6 : ÜSYE ve ASYE kliniği ile ilişkili bulunan faktörler.....51
Tablo 7 : Yatış ve yoğun bakım izlemi ile ilişkili bulunan faktörler.....52
Tablo 8: Son bir yılda sık solunum yolu enfeksiyonu geçirme ile ilişkili bulunan faktörler.....52
Tablo 9: Etken saptanma durumu ile ilişkili bulunan faktörler.....54
Tablo 10: Rinovirüs ve İnfluenza A pozitifliği ile ilişkili faktörler 55
Tablo 11: RSV pozitifliği ile ilişkili faktörler 57
Tablo 12 : Rinovirüs/Enterovirüs ve İnfluenza A ile ilişkili semptom ve klinik tablolar.....66
Tablo 13: SARS-CoV-2 ve Parainfluenza Virüs ile ilişkili semptom ve klinik tablolar.....67
Tablo 14 : Viral etken pozitifliği ile ilişkili risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi.....68
Tablo 15 : Viral etken pozitifliği ile ilişkili semptomların tek risk değişkenli analizi 69

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Solunum yolu virüsü bulaşmasını etkileyen faktörler (MN: Mutlak Nem, GN: Göreceli Nem) (121).....26
Şekil 2: Ilıman iklimlerde solunum virüslerinin mevsimselliği (PIV 1: Parainfluenza Virüs 1, PIV 3: Parainfluenza Virüs 3)(121). 27
Şekil 3: Çevresel faktörlerin konak solunum yolu antiviral savunma mekanizmalarına etkisi (IFN, interferon, ISG, İnterferon stimüle edici gen)(125).....30
Şekil 4: Çoklu viral etken pozitifliğinde saptanan etkenlerin dağılımı....48
Şekil 5: Etkenlerin saptanma ve çoklu pozitiflik oranları.....49
Şekil 6: Viral etkenlerin pozitif saptandığı hastaların medyan ve ortalama yaş değeri 58
Şekil 7: Yaşa göre viral etken saptanma oranları.....58
Şekil 8: Aylara göre viral etkenlerin saptanma oranları.....60
Şekil 9 : Parainfluenza virüs alt tiplerinin aylara göre değişimi.....61
Şekil 10: HCoV alt tiplerinin ve SARS-CoV-2'nin aylara göre değişimi. 61
Şekil 11: Mevsimlere göre pozitif saptanan viral etkenlerin oranı 62
Şekil 12 : Aylara göre saptanan viral pozitiflik ve çoklu viral pozitiflik, klinik tablolar ve hastaların antibiyotik alma oranları.....64
Şekil 13 : Haftalık İnfluenza A saptanma yüzdelerinin Sağlık Bakanlığı Sentinal Grip Benzeri Hastalık Sürveyans çalışması verileri ile karşılaştırılması.....79

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE-2	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim- 2
ADV	Adenovirüs
ARDS	Akut Solunum Yetmezliği Sendromu
ASE	Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları
ASYE	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları
BV	İnsan Bocavirüs
CDC	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
COVID-19	2019 Güncel Koronavirüs Hastalığı
DFA	Direkt İmmün Floresan
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EİA	Enzim İmmünoassay
EV	Enterovirüsler
F	Füzyon Proteini
G	Glikoprotein
HCoV HKU1	Hong Kong University-1
HCoV NL63	Netherland-63
HCoV	İnsan Koronavirüsü
HMPV	İnsan Metapnömovirüsleri
HPIV	İnsan Parainfluenza Virüsleri
ICAM-I	İntrasellüler Adezyon Molekül 1
IFN	İnterferonlar

ILI	İnfluenza Benzeri Hastalık
MERS-CoV	Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
MIS-C	COVID-19 İlişkili Multisistem İnflamatuar Sendrom
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RSV	Respiratuvar Sinsityal Virüs
RT-PZR	Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RV	Rinovirüs
SARS-CoV-1	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü
SARS-CoV-2	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü 2
SH	Küçük Hidrofobik Protein
S	Spike
TMPRSS2	Transmembran Serin Proteaz S2
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları

I. GİRİŞ

Akut solunum yolu enfeksiyonları (ASE), tüm dünyada yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreden önemli bir sağlık sorunudur (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ASE'nin küresel ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada yer aldığını ve 2016 yılında dünya çapında yaklaşık üç milyon ölüme neden olduğunu bildirmiştir (100.000'de 40 ölüm) (1). Toplum taramalarında ASE, tanımlanan tüm hastalıkların %35-80 'ini, sağlık kuruluşlarına başvuruların %20-60 'ını, hastane yatışlarının ise %10-50 ini oluşturmaktadır (2,3).

Sanayileşmiş ülkelerde ASE'ye bağlı ölüm oranı 100.000 canlı doğumda 30-40 iken, gelişmekte olan ülkelerde 100.000 canlı doğumda 1000 veya daha yüksektir (5). Dünya genelindeki bu yüksek ölüm oranlarını azaltmak amacıyla, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2009 yılında ASE kontrolü için küresel bir program başlatmıştır (5). Bu program ile çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının (ASYE) insidansını ve mortalite oranlarının yanı sıra, üst solunum yolu enfeksiyonlarına (ÜSYE) bağlı komplikasyonları önlemeyi ve çocuklarda ASE tedavisi için antimikrobiyal ve diğer ilaçların uygunsuz kullanımının azaltılması hedeflenmiştir (5). Bu programın sonuçları, Küresel Hastalık Yükü (Global Burden of Diseases) raporuna yansımış olup, 2019 yılında 1990 yılına göre başta beş yaş altı çocuklarda olmak üzere ASYE ilişkili ölümlerde belirgin bir düşüş olduğu bildirilmiştir. Ancak, COVID-19 pandemi sürecinde iyileştirme çalışmalarının arka planda kalması nedeniyle uzun vadede ASE ilişkili ölüm oranlarında artış olabileceği bildirilmiştir (6).

ASE etiyolojisinde çeşitli bakteriler ve virüsler tanımlanmıştır (8). Ancak, çocuklarda ASE'lerin %90 gibi büyük bir kısmı viral kökenlidir. Birçok virüs, insan solunum yolunu hedef alarak hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan hayatı tehdit eden akut solunum yetmezliği sendromuna (ARDS) kadar farklı klinik belirtilere neden olur. Viral etkenlerin ve hastaya özgü immün aracılı hasarın birleşik etkisi nedeniyle klinik tanı her zaman kolayca tahmin edilememektedir (6).

Çocuklarda ASE için çeşitli risk faktörleri tanımlanmış olup, bu faktörler yüksek ve düşük gelirli ülkelerdeki sosyodemografik, yaşam ve çevresel koşulların etkisi ile değişiklik göstermektedir. Birçok çalışmada çocuğun yaşı, bağışıklama durumu ve cinsiyetinin yanı sıra ebeveynlerin yaşı, çalışma durumu, gelir düzeyi, sigara kullanımı ve eğitim düzeyi çocuklarda ASE ile ilişkili bulunmuştur. Yoksulluk, yetersiz havalandırma, yetersiz temel sağlık sigortası, kentleşme, kötü hijyen ve sanitasyon eksikliği gibi koşullar ve antibiyotiklerin akılcı olmayan kullanımı kullanılması da çocuklarda ASE riskini artırdığı bildirilmiştir (7).

Günümüzde, ASE tanısı için duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek moleküler testlerin geliştirilmesi virüslerin yanı sıra kültürü zor olan solunum yolu patojenlerinin de kısa sürede saptanmasının yolunu açmıştır (1). Ancak, düşük gelirli ülkelerde ve kırsal bölgelerde ASE tanısı hala klinik belirtilere ve muayene bulgularına dayanır. Diğer taraftan ise erişkinlere kıyasla çocuklarda klinik belirtililerin spesifik olmaması, viral bakteriyel enfeksiyon ayırımını zorlaştırır ve gereksiz antibiyotik kullanımına neden olur (7). Bu nedenle, ASE'lerin bölgesel epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi, tedavi stratejilerinin doğru belirlenmesi ve çocuk sağlığını korumaya yönelik programlarının başarılı bir şekilde yürütülmesi için büyük önem taşır (7).

Bu çalışmanın amacı, SARS-CoV-2 pandemisini takiben akut solunum yolu enfeksiyonu şikayetleriyle hastanemiz çocuk acil servisine başvuran 1-15 yaş arası çocuklarda enfeksiyona neden olan patojenlerinin temporal eğilimlerininin ve etkileşimlerinin araştırılması ve ASE ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesidir.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan viral etkenlerin mikrobiyolojik özellikleri

2.1.1 Rinovirüsler

Rinovirüsler (RV), akut solunum yolu enfeksiyonlarının en yaygın nedenidir. Pikarnoviridae ailesinden 20-27 nm büyüklükte, ikosahedral simetrili kapside sahip zarfsız virüslerdir. Tek zincirli, pozitif polariteli, 7200 nükleotid uzunluğunda, sitoplazmik RNA taşımaktadırlar (8).

RV'lerin % 80-90'ı ortak olarak intrasellüler adezyon molekül 1 (ICAM-I) reseptörünü kullanarak solunum yolu epitel hücrelerine tutunur (9,10). Virüsün hücre içine alımı, klatrine bağımlı veya bağımsız endositoz veya makropinositoz yoluyla gerçekleşir. Negatif sarmallı RNA'nın kopyalanması, yapısal ve yapısal olmayan proteinlerin sentezi ve viryonun birleştirilip paketlenmesinin ardından hücre lizisi yoluyla serbest kalır (9,10).

Bugüne kadar 100' den fazla RV serotipi tespit edilmiştir. Ancak, serotiplerin bilinen bir klinik önemi bulunmamakta ve rutin tespitinin yapılması önerilmemektedir. Serotip sayısının fazlalığı sebebiyle enfeksiyonu takiben etkin bir immunite gelişmez ve tekrarlayan enfeksiyonlar görülür (12). Geleneksel olarak saptanan tüm serotipler, RV A ve B olmak üzere iki genogrupta incelenmekteyken, moleküler yöntemlerin gelişmesi ile tespit edilen yeni bir genogrup RV C olarak adlandırılmıştır (13-15). Bazı kohort çalışmalarında, RV C genogrubunun astıma yatkınlık ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (14,15).

RV enfeksiyonları, klinik olarak, sıklıkla burun akıntısı, hapşırık, baş ağrısı, hafif boğaz ağrısı ile karakterize, bir hafta içinde kendini sınırlayan

soğuk algınlığı ve nezle ile ilişkilidir. Bununla birlikte alt solunum yolu enfeksiyonlarına da büyük ölçüde yol açmaktadır (17,18).

RV tüm yaş gruplarında solunum yolu enfeksiyonlarının en sık saptanan sebebidir (9,10). Üç ay ile on beş yaş arasında çocukların dahil edildiği bir kohort çalışmasında her yıl çocuk başına ortalama altı picornavirüs (rinovirüsler ve enterovirüsler dahil) enfeksiyonu bildirilmiştir (19). Bir yaş altı popülasyonu kapsayan başka bir çalışmada ise her bebeğin yılda iki defa RV kaynaklı enfeksiyon geçirdiği gösterilmiştir (20).

RV enfeksiyonları tüm yıl görülmekte, kuzey yarım kürede özellikle sonbahar ve ilkbahar aylarında yüksek seyretmektedir (17). Pek çok solunum virüsünün nem ve sıcaklık gibi faktörlere bağlı olarak dolaşımda nadir görüldüğü yaz mevsiminde RV aktivitesinin devam ettiği bilinmektedir. Ayrıca pandemi kapsamında alınan önlemlerden etkilenmeyen en önemli viral etkenlerden biridir. Finlandiya'da COVID-19 kısıtlamalarını takiben RV insidansının araştırıldığı bir çalışmada kısıtlama dönemlerinde RSV ve İnfluenza insidansında düşüş izlenirken, RV insidansının etkilenmediği gösterilmiştir (21). Benzer şekilde başka bir çalışmada da cerrahi maske kullanımının koronavirüs ve İnfluenza bulaşını azaltırken, RV bulaşını etkilemediği bildirilmiştir (22).

2.1.2. Respiratuvar Sinsityal Virüs

Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV) bebeklik döneminde alt solunum yolu enfeksiyonlarının en sık nedenidir (23). Pnömoviridae ailesinden, zarflı, negatif sarmallı, tek iplikli, segmentsiz bir RNA virüsüdür (23). Viral yüzeyde füzyon proteini (F), küçük hidrofobik protein (SH), glikoprotein (G) yer alır. F proteini, konak hücreye girme için önemlidir ve sinsitya oluşumundan sorumludur (23). Nötralizan antikorlar ise sadece F ve G proteinlerine karşı oluşur. RSV G proteinindeki farklılığa göre aynı serotip içerisinde A ve B olarak 2 genetik gruba ayrılmaktadır (23).

RSV vücuda girdikten sonra üst solunum yollarında havayolu epitel hücrelerine tutunur. Ardından alt solunum yollarına geçerek ana hedefi olan

bronşiyal silli epitel hücreleri ve alveollerin tip 1 pnömositlerine ulaşır (23, 24). RSV apikal hava yolu hücrelerinde silya kaybına yol açar, sinsityum formu oluşturarak ve mukus hipersekresyonunu indükleyerek bronşiyol lümeninde kalın tıkaçlar oluşmasına sebep olur. Aynı zamanda nosiseptif sinir uçlarının açığa çıkmasıyla şiddetli bir öksürük refleksi gelişir (23).

Virüse bağlı en yaygın klinik tablo, ÜSYE'dir. Ancak özellikle küçük çocuklarda bronşiyolit, pnömoni, solunum yetmezliği, apne gibi mortalitesi yüksek tablolar oluşturabilmektedir (25). Enfeksiyon sonrası tekrarlayan hırıltı atakları ve astım meydana gelebilir. Ensefalit, kardiyopati ve hepatit gibi akciğer dışı tabloların ortaya çıkması, solunum yolu dışındaki dokulara da afinitesinin bulunduğunu göstermiştir (23,25).

Günümüzde RSV enfeksiyonları ile ilgili olarak oluşan en önemli endişelerden biri, virüsle erken yaşlarda karşılaşıldığında pulmoner gelişimi etkilemesi ve ilerleyen yaşlarda solunum yolu hastalıklarına yatkınlık oluşturmasıdır (23).

Dünya çapında çocuklarda RSV ile karşılaşma oranı yaşamın ilk yılında %70, ilk iki yılında %100 olarak bildirilmiştir. RSV ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı olarak 5 yaş altı çocuklarda yılda 3,4 milyon hastaneye yatış, 66.000 – 239.000 arası ölüm olduğu tahmin edilmektedir (23, 26-28). Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) başlıca hedeflerinden biri RSV enfeksiyonlarında yeni tedavi stratejileri belirlemektir (23).

2.1.3. İnfluenza Virüs

İnfluenza virüsü, Orthomyxoviridae ailesinde yer alan, 80-120 nm çapında, pleomorfik ve küresel yapıda, negatif polariteli, segmentli bir RNA virüsüdür. Nükleik asit ve protein bileşimine göre A, B, C ve D olmak üzere dört majör türe ayrılır. Tip D, sadece sığırlarda enfeksiyona yol açar, insanlarda etken değildir. Tip C ise hafif hastalık ile ilişkilidir, epidemilere yol açmaz (29).

Tip A İnfluenza virüsleri, insan, kuş, domuz, at gibi pek çok farklı türü enfekte edebilir. Antijenik olarak değişkendir, viral genomda ‘‘antijenik shift’’

ve “antijenik drift” olarak adlandırılan mutasyonlar geçirirler. Sporadik vakalar, mevsimsel salgınların yanı sıra, toplumun duyarlı olduğu yeni virüs alt tipleri oluştururlar. Bu yeni alt tipler insandan insana çok kolay bulaşarak epidemilere ve pandemilere neden olur (30).

Tip B İnfluenza virüslerinin (Victoria, Yamagata) bilinen bir hayvan rezervuarı bulunmamaktadır. Antijenik varyant oluşturma sıklığı düşüktür, sınırlı yayılım gösteren mevsimsel İnfluenza vakalarına sebep olmaktadırlar (30).

Hastalık bulaşı, damlacık yoluyla enfekte kişilerle direkt temas veya fomitlerle temas ile gerçekleşebilir. İnkübasyon periyodu kısadır, genellikle 1-2 gündür. Viral yayılım hastalığın ilk gününde maksimum seviyededir ve çocuklarda ortalama 7-10 gün sürer. İmmunsupresyon durumlarında daha uzun sürebilir (30, 31, 32).

Hastalık Kontrol ve Önleme merkezi (CDC) tarafından belirlenmiş İnfluenza semptomları ateş, üşüme-titreme, öksürük, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı-akıntısı, kas ve vücut ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk ve özellikle çocuklarda ishal ve kusmayı içermektedir. Semptomların ani başlangıç göstermesi, İnfluenza için tipiktir. CDC, vaka sayılarının yüksek olduğu bölgelerde hızlı sürveyans sağlanması amacıyla ateşle birlikte öksürük veya boğaz ağrısı semptomlarını içeren klinik tabloyu İnfluenza Benzeri Hastalık (ILI) olarak adlandırmıştır (33). Hafif solunum yolu hastalığı ve ateşli hastalığın yanı sıra, sepsis, pnömoni, krup ve bronşiyolit tablolarına yol açabilir (32).

Dolaşımda genellikle İnfluenza A H3N2, İnfluenza A H1N1 ve İnfluenza B Victoria alt grupları yer alır. Yıl boyu sporadik vakalar meydana gelse de; ılıman iklimlerde genellikle kış aylarında salgınlar görülür. Sıklıkla baskın alt grup İnfluenza A’dır ve genellikle aralık ve ocak aylarında pik yapar. İnfluenza B ise genellikle İnfluenza A epidemisinin sonlarına doğru tek tük vakalar şeklinde görülür. Pandemik İnfluenza, sıklıkla İnfluenza A’nın bir takım antijenik değişimler sonucu hızla yayılan yeni bir alt tip ortaya çıkarması ile oluşur (32, 34).

İnfluenza virüsleri; 1918'de İspanyol gribi, 1957'de Asya Gribi, 2009 yılında Domuz gribi pandemilerine yol açmıştır (35). 2009 yılında meydana gelen domuz gribi salgınında H1N1 pdm09 suşunun yol açtığı solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle 201 200 kişi, enfeksiyonlara bağlı gelişen kardiyovasküler komplikasyonlar sebebiyle 83 300 kişi hayatını kaybetmiştir. 1996 yılından günümüze insanlarda İnfluenza A'nın 14 alt tipi raporlanmıştır. İnsanlarda enfeksiyona yol açan İnfluenza alt tiplerinden çoğu kuşlardan köken alır; İnfluenza A (H1N1) pdm09, İnfluenza A (H1N1)v, İnfluenza A (H3N2)v domuzlardan köken alır (35).

2.1.4. Koronavirüsler

Koronavirüsler, asemptomatik-hafif enfeksiyonlardan ağır hastalık ve ölüme kadar uzanan geniş yelpazede klinik tablolara yol açabilirler. Yedi farklı türe sahip geniş bir virüs ailesidir. İnsanlarda enfeksiyona neden olan HCoV 229E, HCoV HKU1 (Hong Kong University-1), HCoV NL63 (Netherland-63) ve HCoV OC43 insan koronavirüsleri, mevsimsel koronavirüsler (HCoV) olarak adlandırılır (36).

HCoV çoğunlukla kendi kendini sınırlayan solunum yolu enfeksiyonlarına yol açar, ÜSYE'nin yaklaşık %15-30'undan sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (37, 38). Madrid'de, 2005-2018 yılları arasında solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatan pediatrik hastaların dahil edildiği prospektif bir çalışmada 390 hastanın %4,1'i HCoV pozitif saptanmıştır. Bunların %47'si HCoV-OC43, %32'si HCoV-NL63, %16'sı HCoV-229E ve %3'ü HCoV HKU1 olarak tespit edilmiştir (14). İsrail'de 2015-2016 yılları arasında sentinal sürveyans kapsamında değerlendirilen 1910 solunum örneğinin %10,36'sı HCoV pozitif tespit edilmiştir. Bunların, %43,43'ü HCoV-OC43, %44,95 'i HCoV-NL63, %11,62'i HCoV-229E olarak rapolanmıştır. (39).

Son yirmi yılda zoonotik kökenli üç yeni koronavirüs ortaya çıkmış, dünya çapında önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmuştur. Yeni koronavirüsler olarak adlandırılan bu virüsler; SARS-CoV-1 (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü), MERS-CoV (Orta Doğu Solunum Sendromu

Koronavirüsü) ve yakın zamanda keşfedilen ve COVID-19 pandemisine yol açan SARS-CoV-2 (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-2)' dir (36).

SARS-CoV-1 ilk kez 2002 yılında Çin'de tespit edilmiş, kısa zamanda çeşitli ülkelere yayılarak epidemiye sebep olmuştur. Betakoronavirüs alt grubundan olan SARS-CoV-1'in rezervuarları yarasa ve misk kedileridir. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim- 2 (ACE-2) reseptörü aracılığıyla konak hücreye bağlanır, konağa ait vimentin ise bu bağlanmayı kolaylaştırır (37).

MERS-CoV; 2012 yılında Suudi Arabistan Cidde'de yarasalarda ortaya çıkıp, tek hörgüçlü develerde gelişim göstermiş zoonotik bir betakoronavirüstür. Hac ziyaretleri virüsün dünya çapında yayılımını kolaylaştırmıştır. Asya dışında 2017 yılına kadar 27 ülkede raporlanmıştır (37).

SARS-CoV-2, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde tespit edilmiş, Çin'de ve tüm dünyada hızla yayılmış, DSÖ tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi ilan edilmiştir. Betakoronavirüs ailesinde yer alan virüsün genomunu %79,6 oranında SARS-CoV'a benzerlik göstermesi sebebiyle SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır (37).

SARS-CoV-2 insan vücudunda Spike (S) proteinleri aracılığıyla ACE-2 reseptörlerine bağlanır. Bağlanma sonrasında S proteininde bir bölünme gerçekleşir. Bu bölünmede furin, Transmembran Serin Proteaz S2 (TMPRSS2) ve lizozomal katepsin proteinleri görev alır. Ayrıca SARS-CoV-2 enfekte hücrelerde sinsitya oluşumunun meydana gelmesi aktif plazma membran füzyon yolağını kullandığını düşündürmektedir (37).

SARS-CoV-2'nin inkübasyon periyodu 2-12 gün arasındadır; ortalama olarak 5.1 gündür. Hastalar genel olarak; baş ağrısı, ateşi burun akıntısı, kuru öksürük, balgam, dispne, myalji, yorgunluk, hemoptizi ve diare semptomlarından şikayetçidirler. Akut sistemik inflamatuar yanıt gelişimine bağlı olarak, akut respiratuar distres sendromu meydana gelebilir (37).

SARS-CoV-2; hem yol açtığı sitokin fırtınası fenomeni yoluyla hem de ACE-2 reseptörlerinin pek çok akciğer dışı dokuda eksprese edilmesi sebebiyle COVID-19 hastalarında yaygın doku hasarına sebep olabilir (37).

Yeni koronavirüsler, çoğunlukla, ileri yaş ve komorbiditeleri olan hasta grubunda ciddi hastalığa ve ölüme yol açmıştır. Çocuk yaş grubunda SARS-CoV-1 ve MERS-CoV'da olduğu gibi SARS-CoV-2'de de asemptomatik, hafif veya orta şiddette hastalık görülme eğilimi gözlenmiştir. Çocuklarda COVID-19 sonrası kritik hastalık ve ölümle sonuçlanan nadir bir tablo olan COVID-19 ilişkili Multisistem İnflamatuar Sendrom (MIS-C) tanımlanmıştır (36).

2.1.5. Parainfluenza virüsler

İnsan parainfluenza virüsleri (HPIV), çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarının önemli bir nedenidir. Özellikle mevsimsel atak dönemlerinde, pediatrik hospitilizasyonun %40'ını ve krup vakalarının %75'ini oluşturur (40,41).

HPIV, Paramiksoviridae ailesinden zarflı RNA virüsleridir. Dört Major serotipi; 1, 2, 3 ve 4'tür; 4. Serotip 4a ve 4b olarak iki alt gruba ayrılır. HPIV1 ve HPIV3 Respiravirüs, HPIV2 ve HPIV4 ise Rubulavirüs alt grubuna aittir (40, 42). Füzyon ve hemaglütinin nöroaminidaz glikoproteini üst ve solunum yolu epitelindeki siyalik asit rezidülerine tutunmayı sağlar. Bu iki protein yapıya karşı gelişen antikorlar nötralizan antikor özelliği taşımaktadır. Ayrıca HPIV1 ve HPIV3 C proteini, HPIV2 ise V proteini olarak bilinen kısa proteinleri kodlarlar, bu iki proteinin de Tip 1 interferon (IFN) aktivitesini azaltarak immun yanıtları baskıladığı bilinmektedir (40, 43, 44).

HPIV farklı yerleşim yerlerinde, nezle, otit, krup, bronşiyolit ve pnömoni tablolarına yol açmaktadır. Krup, trakeanin subglottik bölgesinde oluşan inflamasyona bağlı gelişen obstrüksiyon sonucu, havlar tarzı öksürük, ses kısıklığı ve stridordan oluşan klinik bir tablo olup sıklıkla HPIV ile ilişkilidir (40,45).

HPIV için belirlenmiş bir mevsimsel patern yoktur (46-49). Hemaglütinin nöraminidaz glikoproteinleri, İnfluenza A'ya kıyasla daha stabil olmasına

rağmen yıldan yıla değişim göstermektedir. Bu nedenle enfeksiyonu takiben tam bir bağışık yanıt sağlanamamakta ve reenfeksiyonlar gelişebilmektedir. Bu durum virüse karşı etkin bir aşı geliştirilmesini zorlaştırmaktadır (40,44).

Dolaşımda en sık rastlanılan alt tip, HPIV3'tür. HPIV4 genellikle az vaka sayısına sahiptir ve daha hafif klinik tablolar ile ilişkilidir (40).

Maykowski ve ark.'ın 2013-2015 yılları arası 1609 HPIV virüs pozitif vakayı retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmada en yaygın saptanan alt tip HPIV3 olmuştur. Üç yıllık bir süreye kapsayan bu çalışmada HPIV3 her yıl ilkbahar ve yaz aylarında pik yaparken, her yıl HPIV3'ü takip eden şekilde HPIV4 'ün yaz sonbahar aylarında pik yaptığı görülmüştür. HPIV1, 2013 ve 2015 yaz-sonbaharında pik yaparken, HPIV2 ise 2014 sonbaharında pik yapmıştır (50).

ABD'de, 2011-2019 yılları arası pasif sürveyans sistemini kullanarak yapılan bir çalışmada, toplam 2 700 135 test değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmada değerlendirilen testlerin 122 852'sinde (%5) HPIV tespit edildiği ve pozitif vakalarının büyük çoğunluğunu 2 yaş ve altı çocuk hastaların oluşturduğu bildirilmiştir (51). En sık saptanan alt tip %55 oranla HPIV3 olmuştur. Onu sırasıyla HPIV1 (%18), HPIV2 (%14), HPIV4 (%13) izlemiştir. Alt tiplerin mevsimsel dağılımına bakıldığında ise HPIV1 2011, 2013, 2015 ve 2017'nin yaz ve sonbahar aylarında, HPIV2 2012, 2014, 2016, 2018 sonbahar aylarında pik yapmıştır. HPIV3 her yıl yaz aylarında, 2012 ve 2016 yıllarında ise sonbahar aylarında pik yapmıştır. HPIV4'ün pik artışının her yıl sonbahar kış aylarında olduğu rapor edilmiştir (51).

2.1.6. Adenovirüsler

Adenovirüsler, insanların neredeyse tüm organ sistemlerinden izole edilmiş olup, birçok klinik sendrom ile ilişkili virüslerdir. Çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarının %5-10' undan sorumludur (52).

Adenoviridae familyasının Mastadenovirus cinsine ait, 70 ile 90 nm çapında, ikosahedral simetrili, zarfsız çift sarmallı DNA virüsleridir (52,53). A'dan G'ye kadar 7 tür içinde tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır. A, B, C, D, E

ve F türleri küresel olarak dolaşımdadır ve salgınlarla ilişkilendirilmiştir (52, 54, 55). Elli bir serotipi ve tam genomik dizilerin biyoinformatik analizi ile tanımlanan ve ardışık sayılarla (52, 53, 54, vb.) gösterilen 70'in üzerinde genotipi bulunmaktadır (52).

Adenovirüs enfeksiyonları %50 oranında asemptomatiktir. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları yapabilir. Aynı zamanda, faringokonjonktival ateş, epidemik keratokonjonktivit, gastroenterit ve hemorajik sistit gibi farklı klinik tablolara neden olur (52).

Üst solunum yolunda sıklıkla, yüksek ateş, boğaz ağrısı ve öksürük ile seyreden bir farenjit tablosuna neden olur. ÜSYE'den sıklıkla Tip 1-7 sorumludur (52,53). Enfeksiyonlar genellikle iki hafta içinde kendiliğinden iyileşir. Bir yaş altı çocuklarda %20'ye varan oranda pnömoni tablosu görülebilmektedir. ASYE'de en sık rastlanan tipler 1-5, 7, 14 ve 21'dur (52).

Adenovirüslerin, bağışıklığın baskılanmış hastalarda mortalitesi yüksek sistemik enfeksiyonlara yol açabildiği bildirilmiştir. Hastanede yatan hastalar arasında salgınlar oluşturabilir (52,53).

Adenovirüsler solunum yollarında persistan veya latent enfeksiyon geliştirme eğilimi gösterir. Özellikle adenoid ve tonsillerde latent enfeksiyonlar geliştirerek nazofaringeal sürüntülerde saptanabilir (53). Çocuklarda persistan enfeksiyonlar, bakteriyel bronşit ve bronşektaziye yatkınlık ile ilişkili 'kronik nötrofilik enflamasyon' tablosunu neden olmaktadır (52,56).

Enfeksiyon sonrası çocuklarda bronşektazi, bronşiyolitis obliterans ve hiperlüsent akciğer hastalığı gibi uzun dönem sekeller gelişebilir (52).

Adenovirus enfeksiyonları yıl boyunca, her yaşta görülür. En sık kış ve bahar aylarında pik yapmaktadır (53).

Brezilya'da 2004-2018 yılları arasında solunum yolu enfeksiyonuna neden olan adenovirüslerin araştırıldığı bir çalışmada, en az bir solunum yolu viral etkeni pozitif olan 15592 hasta değerlendirilmiş ve bunların 433'ü (%28) adenovirüs pozitif olarak tespit edilmiştir. Klinik durumlarına göre akut respiratuar hastalık gurubunda adenovirüs pozitiflik oranı %3,8 iken, ciddi

respiratuar hastalık grubunda %2,6 tespit edilmiştir. Aradaki düşük düzey fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Çalışmada adenovirüsler yıl boyu tespit edilmiş, her yıl kış ve erken ilkbaharda pik yaptığı gözlenmiştir (57).

Çin'de, 2017-2018 yılları arası solunum yolu enfeksiyonu geçiren 1276 çocuğun 72 (%5,6)'de adenovirüs pozitif tespit edilmiştir. Bunların %86'sını altı yaşında ve daha küçük çocuklar olduğu bildirilmiştir. Adenovirüs yıl boyunca saptanmıştır, yaz aylarında daha yüksek prevelans göstermiştir (58).

2.1.7. İnsan Metapnömovirüsü

İnsan metapnömovirüsleri (HMPV) ilk kez 2001 yılında van den Hoogen ve ark. tarafından Hollanda'da çocukların nazofaringeal aspirat örneklerinde tespit edilmiştir (59). ASE'nin %5-20'sinden sorumludur (60).

Virus sıklıkla küçük çocuklarda, hafif seyirli üst solunum yolu enfeksiyonundan hayatı tehdit eden ağır seyirli akut bronşiyolit ve pnömoniye kadar geniş bir hastalık tablosuna neden olur (61,62).

HMPV, Paramyxoviridae ailesinden, segmentsiz, negatif sarmallı RNA içeren, zarflı virüslerdir. Paramyxoviridae, Paramyxovirinae ve Pneumovirinae alt ailelerini içerir. Pneumovirinae alt ailesi Pneumovirus ve Metapneumovirus cinslerine ayrılır. RSV, Pneumovirus cinsinde önemli bir patojenidir (63). İki major A ve B alt tipi, A ve B'e ait iki minör alt tip ile toplamda dört alt tip bulunur. Dört alt tip de genellikle aynı anda dolaşımdadır ve baskın tip birbirini izleyen yıllar arasında değişebilir (62,64).

Toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda, 6-12 aylık çocukların %25' inin, 5 yaşına kadar da çocukların tamamına yakınının bu virüsle karşılaştığı tespit edilmiştir (65).

Bebeklerde ve küçük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının önemli bir kısmından metapnömovirüsler sorumludur (65).

İnsan, virüsün bilinen tek konağıdır. Kuzey yarım kürede Aralık-Nisan ayları arası salgınlara neden olur. Genellikle RSV salgınları ile eş zamanlı ortaya çıkar (66,68).

Kahn ve ark.'ın yaptığı çalışmada, bronşiyolitin RSV'den sonraki ikinci en sık nedeni olarak tespit edilmiştir (61).

2.1.8. Bocavirüs

İnsan Bocavirüsü (BV) ilk kez 2005 yılında, Allander ve ark. tarafından ASE geçiren çocukların nazofaringeal aspiratlarında tespit edilmiştir (69). Bu suş, 2009 yılında BV 2, 3, ve 4 suşlarının tanımlanmasıyla BV 1 olarak adlandırılmıştır (70).

BV'ler, parvovirüs ailesinde, bocaparvovirus alt grubunda lineer çift iplikli DNA içeren, kapsitleri ikozahedral simetriye sahip, küçük, zarfsız virüslerdir (70).

Klinik olarak en önemli serotip, hafif veya şiddetli üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan BV 1'dir. Sıklıkla altı 6 ay - 5 yaş arası çocuklarda enfeksiyona neden olmaktadır (69,70).

Parvovirüsler gibi, BV de prolifere olan hücrelere yerleşim gösterirler, bu nedenle enfeksiyondan sonraki dönemlerde de virüs atılımı görülür. Akut evrede yüksek viral yük görülürken, iyileşme sonrasında uzun süre düşük viral yük ile birlikte tespit edilebilmektedir (69,71).

Guido ve ark.'ın yayınladığı bir meta analiz, BV 'ün solunum yolu enfeksiyonlarındaki tahmini prevelansının farklı ülkelerde %1 - %56,8 arasında değiştiğini; Türkiye'de %2,3 ve dünya çapında %6,3 olduğunu raporlamıştır (72).

BV 2-4 temel olarak fekal örneklerde tespit edilmektedir. Ancak, bu genotiplerin gastroinstestinal hastalık ile ilişkisi kesin olarak bilinmemektedir (70). Konuyla ilgili uluslararası literatürde, BV'ün gaita ve solunum örneklerinde toplam prevalansı %9.57, solunum yolu örneklerinde %6.3, gaita örneklerinde %5.9 olarak rapor edilmiştir (70,72).

2.2. Akut solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bakteriyel etkenlerin mikrobiyolojik özellikleri

Streptococcus pneumoniae (pnömokok); orta kulak iltihabı, pnömoni, sepsis ve menenjit gibi geniş spektrumda klinik tablolara yol açan gram pozitif bakterilerdir (12). Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde pnömokokal hastalıklar, dünya çapında pediatrik morbidite ve mortilitenin önemli bir sebebidir (73). Pnömokokların primer rezervuarı insan nazofarinksidir, küçük çocuklarda %19-86 arası değişen oranda kolonizasyon saptanmaktadır (74). Pnömokok kolonizasyonları, bazen hafif burun akıntısı gibi hafif semptomlara neden olsa da genellikle asemptomatiktir; toplumdaki pnömokokal enfeksiyonların temel kaynağını oluşturur (73).

Streptococcus pyogenes, akut farenjit, erizipel, kızıl, menenjit, nekrozitan fasiit gibi çeşitli klinik tabloların yanı sıra akut glomerülonefrit ve akut romatizmal ateş gibi sekellerden de sorumlu olan gram pozitif bakteridir. Dünya çapında 2009-2014 yılları arası 163 000 ölümden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (75). Çocuklarda *S. pyogenes'*in asemptomatik taşıyıcılık oranı %6,4-8 olarak bildirilmiştir (76).

Staphylococcus aureus, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarından oseoartrit, osteomyelit ve bakteriyemiye kadar geniş spektrumda klinik sendromlara neden olan önemli bir patojen olup, aynı zamanda çeşitli bölgelerde kolonizasyon gösteren bir kommensaldir. Ön burun delikleri, nazofarinks ve orofarinks gibi bölgelerde kolonizasyon gösterir (77). Çocuklarda ön burun deliklerinde *S. aureus* kolonizasyon oranları %27,8-38,9 arası olarak bildirilmektedir (78).

Hemophilus influenza bakteriyel menenjit, pnömoni, epiglotit ve septik artrit gibi tablolardan sorumlu, çocuklarda sıklıkla nazofarinkste kolonize olan gram negatif bakteridir. Beş yaş altı çocuklarda kolonizasyon yüzdesi, aşı öncesi çalışmalarda %50'ye varan oranlarda saptanırken, aşıdan sonra %1'in altına düşmüştür (79).

Çocuklarda akut orta kulak iltihabından sorumlu *Moraxella catarrhalis* üst solunum yollarında kolonize olan gram negatif bakteridir. Sağlıklı çocuklarda kommensal olarak %7-36 arasında saptanmaktadır (80).

2.2. Solunum yollarında virüs-bakteri konfeksiyonları

Geçirilmiş veya geçirilmekte olan viral solunum yolu enfeksiyonları havayollarında histolojik ve fonksiyonel hasar yaratarak sekonder bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır (81).

Bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştıran çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır. Bu mekanizmaların virüsler arasında farklılık göstermesiyle birliktr genel olarak virüsler hücre kaybı, goblet hücre hiperplazisi, mukus sekresyonunda değişim, sürfaktan yapısında bozulma, siliyer fonksiyonun bozulması, mukosiliyer klirenste azalma gibi mekanizmalar ile solunum yollarını bakteriyel enfeksiyonlara yatkın hale getirmektedir (81).

Tablo 1: Viral enfeksiyonlara sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişimini kolaylaştırıcı mekanizmalar (81)

Hava yolu epitelinde hasarı / hiperplazi / hücre kaybı / bazal membranın açığa çıkması
Siliyer fonksiyon kaybı / mukosiliyer klirenste bozulma / mukus akışkanlığında değişim
Epitel hücrelerinin bakteriyel tutunmayı sağlayan reseptörlerinde artmış aktivite
Antijen sunan hücrelerde (Alveolar makrofaj, dentritik hücre, doku makrofajları ve T hücrelerinde) aktivasyon, migrasyon ve fonksiyon kaybı
Fagosit fonksiyon bozukluğu
Konakta antimikrobiyal peptitlerin anormal ekspresyonu
Virüslerin indüklediği Tip 1 IFN bağlı immun yanıt fenotipinin değişmesi
İnflamatuar mediyatörlerin (sitokin, kemokin, akut faz reaktanları) artmış üretimi
İmmun paraliziye yok açan yaygın immunsupresyon
Virüslerin bakteriyel biyofilm üretimini indüklemesi

Viral enfeksiyonların beslenmeyi bozarak immun yanıtları bozması
Virüslerin mikrobiyomu değiştirerek sekonder enfeksiyonlara yatkınlık oluşturması

Örneğin, İnfluenza virüsleri, viral nöraminidazları aracılığıyla konakçı hücrede spesifik reseptörleri açığa çıkararak nazofarinkste *S. pneumoniae* kolonizasyonuna yatkınlık sağlamaktadır (81,82). Ayrıca, İnfluenza virüsler alveolar makrofajlarda hasara neden olarak *S. aureus* pnömonisine yatkınlık oluşturdukları da düşünülmektedir (81). Farklı çalışmalarda, İnfluenza pandemilerinde baskın olarak *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*'un yanı sıra *S. pyogenes*, *H. influenzae* ve diğer gram negatif basillerin saptandığı rapor edilmiştir (81). Özellikle, bir yaş altı ve komorbiditesi olan çocuklar bakteriyel pnömoni için daha fazla risk taşımaktadır. Geliştirilen yeni antibiyotiklere ve viral aşılara rağmen bakteriyel pnömoni nedenli ölümler hala önemli bir halk sağlığı problemi olarak devam etmektedir (81).

RSV ve Adenovirüslerin, hücre yüzey molekülü ICAM-1 ekspresyonunu arttırarak tiplendirilmeyen *H. influenzae* suşlarının tutunmasını arttırdığı gösterilmiştir (83). RSV ve RV ler, *S. pneumoniae* ile artmış birliktelik göstermektedir (81). Ayrıca RSV'nin, *Pseudomonas aeruginosa* tutunmasını arttırdığı da bildirilmiştir (81).

Viral soğuk algınlığı bakteriyel rinosinüzitlere ve orta kulak iltihabına yatkınlık oluşturmaktadır. Çocuklarda yapılan prospektif bir çalışmada viral ÜSYE'lerin %8'i akut bakteriyel rinosinüzit, %30'u orta kulak iltihabı ile komplike olmuştur (84).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda birincil bakteriyel enfeksiyonların solunum yollarında bazı virüslerin çoğalmasına neden olduğu gösterilmiştir. *Streptococcus Pneumoniae*'nin *in-vitro* ve *in-vivo* çalışmalarda bronş epitelinde RSV kaynaklı enfeksiyonları arttırdığı ve *H. influenza*'nın ICAM-1 reseptör ekspresyonunu artırarak RV'nin epitele yapışmasını kolaylaştırdığı bildirilmiştir (81).

2.4. Akut solunum yolu enfeksiyonlarında klinik tablolar

ASE tüm yaş gruplarında en sık hastaneye başvuru sebebidir. Solunum yolu patojenleri ile oluşan enfeksiyonlar çeşitli klinik tablolara yol açabilir. Enfeksiyonların %80-90'ını larinks üzerinde yer alan solunum yolu organlarının enfeksiyonu oluştururken, %10-20'lik kısmını larinks ve altında kalan organların enfeksiyonları oluşturur (8). Enfeksiyon her zaman solunum yolu ile sınırlı kalmayabilir. Bazı olgularda yaygın enflamasyon ve azalmış akciğer fonksiyonu sistemik etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir (8).

2.4.1. Rinit

Enfeksiyonlar ilkbahar ve sonbaharda pik yapmaktadır. Etyolojide viral etkenler ön plandadır. RV, HPIV (1-4), RSV ve HCoV sık rastlanan virüslerdir. Nazal irritasyon, postnazal akıntı, boğaz ağrısı, hafif ateş, kas ağrısı, halsizlik, iştahsızlık sık görülen septomlardır. Genellikle bir hafta içinde kendiliğinden iyileşir Akut otitis media, sinüzit, pnömoni gibi komplikasyonlar oluşabilir (85).

2.4.2. Akut farenjit

Akut farenjit, orofarinkste iltihaplanmayla karakterize klinik tablodur. Çocuklarda vakaların %70'i viral, %15'i bakteriyeldir. Bakteriyel farenjitlerin tamamına yakını *Streptococus pyogenes* ilişkilidir (85).

Viral farenjitler; ateş, halsizlik, iştahsızlık, orta şiddette boğaz ağrısı, konjunktivit, rinit, öksürük, burun akıntısı semptomlarıyla karakterizedir. Şikayetler genellikle kendiliğinden geriler (85). Streptokok farenjitinde sık görülen semptomlar; baş ağrısı, karın ağrısı, kusma, yüksek ateş, boğaz ağrısı, tonsillerde büyüme, kızarma ve kriptik görünüm, ön servikal lenfadenopati, tonsil ve damakta kızarıklık, pürülan akıntıdır (85).

2.4.3. Otit

Kulak enfeksiyonları (otitler), akut solunum yolu enfeksiyonlarının %30'nu oluştururlar (86). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde yetersiz tıbbi bakım kulak perforasyonuna ve kronik kulak akıntısına ve bunun sonucunda işitme

kaybı ve sağırlık gelişebilmektedir (86). Tekrarlayan akut kulak enfeksiyonu ataklarını takiben gelişen kronik kulak enfeksiyonları gelişmekte olan ülkelerde yaygındır ve okul çağındaki çocukların %2- 6' sını etkiler (87).

Dış kulak yolu enfeksiyonları (otitis eksterna) ve orta kulak yolu enfeksiyonları (otitis media) olarak iki grupta incelenebilir. *Staphylococcus epidermidis, S.aureus, difteroitler, Propionibacterium acnes, P. aeruginosa* otitis eksternanın*, S. pneumoniae, H. influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* otitis medianın en yaygın etkenleridir. Ayrıca solunum yolu virüsleri otitis mediada etken olarak görülmektedirler (88).

2.4.4. Sinüzit

Sinüzit, yüz sinüslerindeki mukozanın iltihaplanması sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Yatınca artan öksürük, burun akıntısı, ağız kokusu, postnazal akıntı, ateş ile karakterize bir klinik tabloya sahiptir Sinüzite en sık viral etkenler neden olur, viral sinüzitler kendiliğinden iyileşen bir klinik seyir gösterir. Bakteriyel sinüzitlerde ise kronik bir seyir mevcuttur, antibiyotik tedavisi gereklidir. En sık görülen bakteriyel sinüzit etkenleri; *S. pneumoniae, Moraxella catarrhalis, H. influenzae*, α-hemolitik streptokoklar, *S. aureus* ve anaerob bakterilerdir (85).

2.4.5. Krup

Krup çocuk yaş grubunda sıklıkla rastlanan, havlar tarzda öksürük, inspiratuvar stridor ve solunum güçlüğü ile seyreden akut enfeksiyöz bir durumdur. Burun kanatları solunuma katılır. Suprakostal, subkostal, interkostal çekilmeler görülebilir. Hava açlığı mevcuttur ve düz yatarken solunum sıkıntısı artar (85).

Sık görülen etkenler; HPIV (vakaların ¾'ünde), adenovirus, RSV, İnfluenza, *H. influenzae* tip b'dir. Viral etkenler en sık 3 ay–5 yaş, *H. influenzae* ise 3-7 yaş arası görülür (85).

2.4.6. Epiglotit

Akut epiglotit, hızlı seyirli, ölümcül bir enfeksiyondur. Ateş, boğaz ağrısı, dispne ve hızla gelişen solunum yolu obstrüksiyonu ile karakterizedir. Hava alabilmek için çocuk boynunu hiperekstansiyona getirir. Burun kanatları solunuma katılır, inspiratuvar çekilmeler mevcuttur. Direkt muayenede epiglot kırmızı ve şiş görünümdedir. Epiglotite yol açan en önemli etken *H. influenzae* Tip b iken, rutin aşılama ile en sık etkenler *Streptococus pyogenes, S. pneumoniae ve S. aureus* olarak değişmiştir (85,89).

2.4.7. Trakeit

Bakteriyel Trakeit tablosu, genellikle viral bir enfeksiyonun ardından bakteriyel komplikasyon olarak gelişir. En sık etkenler *S. aureus, Moraxella catarrhalis* ve *H. influenzae*'dır. Ateş, öksürük gibi klinik bulguları mevcuttur, entübasyon, trakeostomi işlemleri gerektirebilen ölümcül olabilen bir tablodur (85).

2.4.8. Akut bronşit

Akut Bronşit, üst solunum yolu enfeksiyonundan üç, dört gün sonra gelişen öksürük, göğüste yanma ve ağrı ile karakterize tablodur. Hastalığın %90'ından viral etkenler sorumludur; en sık bakteriyel etkenler, *S. pneumoniae* ve *H. influenzae'* dır (85).

2.4.9. Akut Bronşiyolit

Akut Bronşiyolit genellikle yaşamın ilk iki yılında görülen, küçük hava yollarının obstrüktif inflamasyonudur. Üst solunum yolu enfeksiyonu gibi başlar, birkaç gün içinde 39°C'ye ulaşan ateş, paroksismal öksürük gelişir ve wheezing duyulur. Dispne, huzursuzluk mevcuttur. Semptomların şiddeti, ödem ve mukus miktarı ile ilişkilidir. Kışın ve erken ilkbaharda pik yapar. En fazla oranda görülen etken %50 oranla RSV'dir, bunu HPIV3, adenovirus gibi diğer virüsler takip eder (85).

2.4.10. Pnömoni

Pnömoni akciğerlerin alveol düzeyinde inflamasyondur. Toplum kökenli pnömonilerin çocuklarda en sık görülen şekli; bronkopnömonidir Yüksek ateş, öksürük, göğüs ağrısı sık görülen semptomlardır. En sık etken pnömokoklardır. A grubu beta hemolitik streptokoklar da görülebilir. Sadece viral etkenlerin bulunduğu pnömoni vakaları tüm vakaların %14-35'ini oluşturur (85).

2.5. Akut solunum yolu enfeksiyonlarının epidemiyolojisi

ASE, tüm dünyada yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreden önemli bir sağlık sorunudur (1). DSÖ, ASE'nin küresel ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada yer aldığını ve 2016 yılında dünya çapında yaklaşık üç milyon ölüme neden olduğunu bildirmiştir (100.000'de 40 ölüm) (1). Toplum taramalarında ASE, tanımlanan tüm hastalıkların %35-80 'ini, sağlık kuruluşlarına başvuruların % 20-60 'ını, hastane yatışlarının ise % 10-50 ini oluşturmaktadır (2,3).

ASE, çocuk ölümlerinin önemli bir nedenidir. DSÖ'nün 2022 yılı raporu verilerine göre, 2017 yılında 0-4 yaş arası meydana gelen 5 420 974 ölüm nedeni arasında ASYE (%14,92), prematürite (%17,79) ve doğum travmaları (%12,39) ile birlikte ilk üç sırada yer almıştır (90). Aynı yıl, enfeksiyonla ilişkili ölüm nedenleri arasında ise 0-4 yaş arası çocuklarda meydana gelen 2 188 394 ölümün %36,95 oran ile ASE en sık nedeni olarak gösterilmiştir (90). Aynı rapora göre Türkiye'de 2017 yılında 0-4 yaş arası toplam 14978 ölüm kaydedilmiş olup, ASYE ölüm nedenleri arasında yedinci sırada yer almıştır (%4,22) (90).

Sağlık bakanlığının 2021 bebek ölümleri durum raporuna göre ülkemizde yenidoğan ölümlerinin en sık nedenleri prematürite ve diğer neonatal ölümlerdir. Konjenital anormaliler ve diğer bulaşıcı olmayan hastalıklar 1-59 ay ölümlerinde %20' lik oranla ilk sırada yer alırken, enfeksiyonla ilişkili ölümler daha azdır ve ASE bu ölümlerin sadece %1-3'ünden sorumludur (91).

Küresel Hastalık Yükü (Global Burden of Diseases) 2016 raporunda beş yaşından küçük çocuklarda yılda tahmini 68,06 milyon ASYE (%95 GA 55.29–82.72) vakası ve 5 133 000 hastane başvurusu olduğu bildirilmektedir (92).

Beş yaş altı çocuklar arasında çocuk başına en fazla ASE vakası Okyanusya'da (1000 çocukta 171.5, [%95 GA 132.2–217.9]), en fazla sayıda vaka ise Güney Asya'da (18.76 milyon [%95 GA 15.58–22.04]) meydana gelmiştir (92).

Küresel Hastalık Yükü (Global Burden of Diseases) 2022 raporuna göre, 1990-2019 yılları arasında ASYE ilişkili ölümlerde en fazla düşüş beş yaş altı çocuklarda görülmüştür. Bu iyileşme özellikle bu yaş grubunu hedefleyen çalışmaların başarısı ile ilişkilendirilmiştir. Buna rağmen 2019'da beş yaş altı çocuklarda ASYE ilişkili 672 000 ölüm gerçekleşmiş olup bu ölümlerin %93,5 (%95 GA, 90,4-95,7)'i önlenebilir nedenlerle ilişkili bulunmuştur. Ancak, COVID-19 pandemi sürecinde iyileştirme çalışmalarının arka planda kalması nedeniyle uzun vadede ASE ilişkili ölüm oranlarında artış olabileceği tahmin edilmektedir (6).

Üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), ASYE kadar ölümcül seyri göstermemekle birlikte genellikle kendi kendini sınırlayan, yaşam kalitesi ve üretkenliği düşüren hastalıklardır. Küresel Hastalık Yükü (Global Burden of Diseases) 2021 raporuna göre, 2019'da 17 milyardan fazla vakaya yol açmış tüm hastalıkların %43'ünü oluşturmuştur (7).

Küresel Hastalık Yükü (Global Burden of Diseases) 2016 raporunda beş yaşından küçük çocuklarda ASYE ilişkili sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı (DALY) 56 milyon yıl iken, ÜSYE ilişkili DALY 2021 raporunda tüm yaş gruplarında DALY 6,4 milyon yıldır (7,92).

2.6. Çocuklarda ASE ilişkili risk faktörleri

Çocuklarda ASE için çeşitli risk faktörleri tanımlanmış olup, bu faktörler yüksek ve düşük gelirli ülkelerdeki sosyodemografik, yaşam ve çevresel koşulların etkisi ile değişiklik göstermektedir. Birçok çalışmada çocuğun yaşı, bağışıklama durumu ve cinsiyetinin yanı sıra ebeveynlerin yaşı, çalışma durumu, gelir düzeyi, sigara kullanımı ve eğitim düzeyi çocuklarda ASE ile ilişkili bulunmuştur. Yoksulluk, yetersiz havalandırma, yetersiz temel sağlık sigortası, kentleşme, kötü hijyen ve sanitasyon tesisleri gibi koşullar ve antibiyotiklerin kötüye kullanılması da çocuklarda ASE riskini artırdığı bildirilmiştir (93,94).

2.6.1. Yaş ve cinsiyet

Yaş, çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarının insidansını, prevelansını, prognozunu ve ölüm oranını belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Küresel Hastalık Yükü (Global Burden of Diseases) 2022 raporuna göre 2019 yılında ASYE ilişkili ölümler 0-4 yaş grubunda, 5-14 yaş grubuna göre 15,6-16,1 kat artış göstermektedir (7). Yapılan çalışmalarda üç ay ve altı çocuklarda ASE sonrası hospitalizasyonun daha fazla olduğu ve bronşiyolitlerin %97'sini bir yaş altı çocuklarda görüldüğü bildirilmiştir (95,96).

Erkek cinsiyet sıklıkla solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili bulunan faktörlerden biridir. Prepubertal erkek çocuklarında hava yollarının aynı yaş grubundaki kızlara göre daha kısa ve dar bir anatomik yapıya sahip olması hem ASYE gelişme riskini hem de alt solunum yollarında tıkaçlar oluşturan RSV gibi enfeksiyonların yarattığı kliniğin şiddetini arttırmakla ilişkilendirilmektedir (97). Küresel Hastalık Yükü (Global Burden of Diseases) 2022 raporuna göre, yaş standardize edildiğinde, erkek cinsiyette ASYE insidansı 1.2 kat, ölüm oranı 1.3 kat artış göstermektedir (7). Pakistanda yapılan bir çalışmada kız cinsiyetin ASYE riskini 0,78 kat (%95 GA) azalttığı, Grönland'da yapılan bir çalışmada ASYE riskinin erkek cinsiyette 1,61 kat (%95 GA, 1,14-2,29) arttığı görülmüştür (98,99).

2.6.2. Ülkenin sosyoekonomik düzeyi

Ülkenin sosyoekonomik düzeyi ASE için önemli belirleyici faktörlerden biridir. ASE ilişkili ölümlerin yarısından fazlası Sahra altı Afrika ülkelerinde meydana gelmektedir (7). Genel olarak, gelişmekte olan ülkelerde ASE yetersiz beslenme, kötü hijyen koşulları, evin içinde dumana maruziyet, gibi düşük sosyoekonomik ve eğitim düzeyleri ile daha çok ilişkilendirilirken, gelir düzeyi yüksek olan ülkelerde anne babanın sigara içmesi, solunan havanın kalitesi ve kreş, okul gibi kalabalık ortamlarda bulunma ön plana çıkmaktadır. Ayrıca, spesifik etiyolojileri ve risk faktörlerindeki farklılıklar nedeniyle hafif ve şiddetli hastalık oranları da yüksek ve düşük gelirli ülkeler arasında değişiklik göstermektedir (2,7). Yüksek gelirli ülkelere kıyasla düşük ve orta gelirli ülkelerde ASE insidansı ve prevalansı daha yüksektir (2). Aynı zamanda ASE şiddeti de gelişmekte olan ülkelerde daha kötü ve vaka-ölüm oranı daha yüksektir (2,3).

Son yıllara ait epidemiyolojik veriler çocukluk çağında toplum kökenli pnömoni görülme sıklığının da arttığını ve bu oran yıllık çocuk başına atak olarak yüksek gelirli ülkelerde 0,015-0,060, düşük-orta gelirli ülkelerde 0.22 arasında bildirilmiştir (100).

Asya'da on beş ülkenin değerlendirildiği 17 yıllık bir meta analizde; hızlı bir ekonomik kalkınmanın ASYE yükünde dramatik bir düşüşe neden olduğu raporlanmıştır (101).

2.6.3. Anne sütü

Anne sütü ile beslenmenin, doğal bağışıklığı destekleyerek çocukları çeşitli hastalıklardan koruduğu bilinmektedir. Bir meta analiz çalışması, yeterli anne sütü alamayan çocuklarda, ASE riskinin iki kattan daha fazla arttığını göstermiştir (102). Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda anne sütü ile dört ay beslenmeyi tamamlamayan çocukların orta kulak iltihabı ve ASYE riskinin arttığı gösterilmiştir (103). Ayrıca Pakistanda yapılan bir çalışmada, yeterli anne sütü ile beslenmenin ASYE riskini, 0,81 oranında (%95 GA) azalttığı saptanmıştır (98).

2.6.4. Sigara dumanına maruziyet

Sigara dumanı, solunum yollarının doğal koruyucu mekanizmalarını bozarak patojenlerin ilk savunma hattını rahatlıkla aşmasına yol açar (93). Özellikle bebeklik döneminde anne babanın sigara kullanımı ve ev içinde sigara maruziyeti, bronşit, bronşiyolit ve diğer alt solunum yolu enfeksiyonları riskini arttırmaktadır (104). Bir meta analiz çalışmasında, herhangi bir aile üyesinin sigara içmesinin ASYE riskini 1,54, bronşiyolit riskini ise 2,51 kat arttırdığı saptanmıştır. ASYE olasılığı her iki ebeveynin sigara kullanımında 1,62, babanın sigara kullanımında 1,22, annenin sigara kullanımında 1,58 kat artış göstermiştir. Ayrıca annenin gebelik döneminde sigara kullanması ASYE riskini 1,24 kat arttırdığı, doğum sonrası sigara dumanı maruziyetinin, gebelikte kan yoluyla taşınan tütün toksinlerine maruziyetten daha yüksek risk oluşturduğu bildirilmiştir (104).

2.6.5. Soba dumanına maruziyet

Odun sobası kullanımının solunum yolu enfeksiyonunu arttırdığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (93, 105, 106). DSÖ raporuna göre ısınmada odun gibi katı yakıtların kullanımı pnömoni riskini arttırmaktadır (107).

2.6.6. Annenin eğitim düzeyi

Annenin eğitim düzeyi, çocuğun bakım kalitesini doğrudan etkilemektedir. Bunun bir sonucu olarak eğitim düzeyi düşük annelerin çocuklarında, ASE, ASYE ve ishal gibi tablolara yatkınlık artmış bulunmaktadır 93,108)**.** ASYE gelişme riskinin eğitim durumu ile ters korelesyon gösterdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (93,106,109,110) Hem ÜSYE hem ASYE ilişkili risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, annenin eğitim düzeyi düştükçe, ASYE riskinin arttığı, ancak ÜSYE ile böyle bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir (111).

2.6.7. Maske kullanımı ve el hijyeni

Cerrahi maske kullanımının viral partikül bulaşını engelleyerek enfeksiyon bulaşını engellediği bilinmektedir (12). Tran ve ark.'ın yaptığı meta analizde ASE semptomları için maske kullanımının koruyucu olduğunu (112), başka

bir meta analizde ise maske kullanımının ve el hijyeninin koruyucu olmadığı bildirilmiştir (113).

2.6.8. Ailenin gelir durumu

Ailenin gelir durumu; beslenme, ısınma, sağlık hizmetlerine ulaşma gibi faktörleri etkileyen solunum yolu enfeksiyonu gelişmesi için önemli risk faktörlerinden biridir. Rehman ve ark.'ın çalışmasında düşük gelirli ailelerde ASE sıklığının daha yüksek olduğu raporlanmıştır (106).

2.6.9. Kalabalık ev ortamı

Bir evde veya bir odada yaşayan kişi sayısı arttıkça, enfeksiyöz damlacıklarla ve yüzeyler aracılığıyla viral etkenlerin bulaş ihtimali, böylelikle ASE sıklığı artmaktadır (114). Pakistan'da yapılan bir çalışmada, ev içi aşırı kalabalığın ASE sıklığını arttırdığı tespit edilmiştir (106).

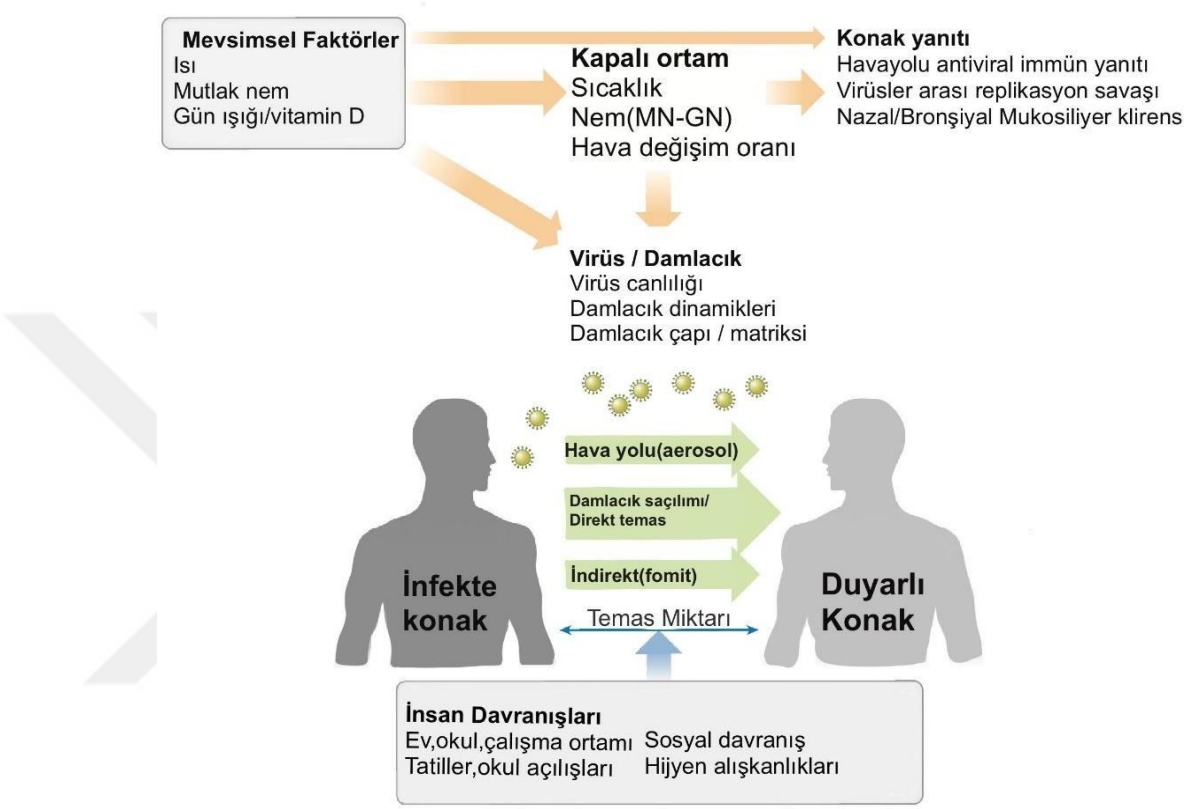
2.6.10. Kırsal bölgelerde yaşam

Kırsal alanlarda yaşamak, sağlık hizmetlerine ulaşımı etkileyerek ASE riskini arttırmaktadır (115). Bu durum gelişmiş ve gelişmemiş ülkelerde yapılan çalışmalarda benzer bulunmuştur (106,115). Alaska'da yapılan bir çalışmada, moden kanalizasyon sisteminin yerleşmemiş olmasıyla ilişkili olarak, kırsal kesimlerde ASYE insidansının arttığı gösterilmiştir (116). İngiltere'de 2018 yılında yapılan bir çalışmada kırsal alanlarda yaşamak ASE riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (115). Etiyopya'da yapılan kesitsel bir çalışmada kırsal alanda yaşamanın ASE riskini 7,6 kat (%95 GA, 2,49-23,58), aynı ülkede yapılan başka bir çalışma ise 2,27 kat (%95 GA, 1,18-4,39) arttırdığı bildirilmiştir (117,118). Güney Afrika'da yapılan bir çalışma ASE ilişkili ölüm oranlarının kırsal bölgelerde bulunan hastanelerde daha yüksek olduğu saptanmıştır (119).

2.6.11. Coğrafik ve mevsimsel faktörler

Ilıman iklimlerde ilkbahar ve sonbahar dönemlerinde, tropikal iklimlerde ise yağışlı mevsimlerde ASE' de artış olduğu bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), üst solunum yolu enfeksiyonlarının tüm yıl görüldüğü

bildirilmekle birlikte, ağustos ayı sonunda nezle vakaları birkaç hafta içerisinde hızla artarak, mart ve nisan aylarına kadar yüksek seyrettiği bildirilmektedir. Kış ayları boyunca epidemi ve mini epidemilerin görüldüğü ve kış sonu ilkbahar başı enfeksiyonların pik yaptığı belirtilmektedir (120).



Şekil 1: Solunum yolu virüsü bulaşmasını etkileyen faktörler (MN: Mutlak Nem, GN: Göreceli Nem) (121)

Mevsimsel faktörler, direkt olarak solunum virüslerinin canlılığını ve konak bağışıklık yanıtını etkileyerek, ayrıca kalabalık ortamlarda daha sık bulunmaya yatkınlık gibi insan davranışlarında değişiklikler yaratarak ASE görülme sıklığını etkiler (121). ASE'yi etkileyen mevsimsel dinamikler Şekil 1 'de özetlenmiştir (121).

Solunum virüsleri, mevsimsel epidemilerine göre kış virüsleri, tüm yıl virüsleri ve yaz virüsleri olarak üç grupta toplanır (121). İnfluenza virüs, mevsimsel koronavirüsler (OC43, HKU1, 229E ve NL63) ve RSV kış aylarında pik gösterirken; Adenovirüs, BV, HPIV, HMPV ve RV tüm yıl saptanır (121). RV tespiti ilkbahar ve sonbahar aylarında artar, ancak kış

dönemindeki enfeksiyonlarının daha şiddetli olduğu bilinmektedir (121). Bazı enterovirüsler (EV) yaz döneminde artış göstermektedir (121). HPIV tüm yıl saptanır; HPIV1 sonbahar, HPIV3 ilkbahar yaz aylarında artar (121).

<table>
<tr><td>Aylar</td><td>Haz.</td><td>Tem.</td><td>Ağus.</td><td>Eylül</td><td>Ekim</td><td>Kasım</td><td>Aralık</td><td>Ocak</td><td>Şubat</td><td>Mart</td><td>Nisan</td><td>Mayıs</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Kış virüsleri</td><td colspan="5"></td><td colspan="6">İnfluenza Virüs</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="6"></td><td colspan="5">Mevsimsel Koronavirüsler</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="5"></td><td colspan="6">Respiratuvar Sinsityal Virüs</td><td></td></tr>
<tr><td>Tüm yıl virüsleri</td><td colspan="12">Adenovirüs / Bocavirüs</td></tr>
<tr><td>Tip spesifik *</td><td>HPIV3</td><td></td><td colspan="4">HPIV1</td><td colspan="3"></td><td colspan="3">HPIV3</td></tr>
<tr><td>İlkbahar</td><td colspan="12">İnsan Metapnömovirüsü</td></tr>
<tr><td>İlkbahar/ Sonbahar</td><td colspan="12">Rinovirüsler</td></tr>
</table>

Şekil 2: Ilıman iklimlerde solunum virüslerinin mevsimselliği (HPIV1: Parainfluenza Virüs 1, HPIV3: Parainfluenza Virüs 3)(121).

Virüslerin mevsimsel özelliklerinin yanısıra, birbirlerinin replikasyonunu da etkilediği bilinmektedir (121). İnfluenza virüsleri ve RSV enfeksiyonları kış aylarında artış gösterirken, iki enfeksiyonun da piki farklı zamanlarda ortaya çıkar (121). HPIV, HMPV ve RSV gibi birbirine genetik olarak çok yakın virüslerde, koruyucu antikorlar etkileşim halinde olabilir (122).

Avrupa'da 2009'da RV insidansının yüksek olmasının, o yılki İnfluenza pandemisini geciktirdiği öne sürülmüştür (123). Yakın tarihli başka bir çalışmada ise İnfluenza A virüs ve RV' ün hem bireysel hem de toplumsal seviyede negatif etkileşim içinde olduğu gösterilmiştir (124). Hücre yüzey reseptörlerinin harabiyeti, hücre ölümü ve konak IFN yanıtları bu durumun olası nedenleri olarak gösterilmiştir (124).

Sıcaklık ve nem, viral yüzey proteinleri, lipid membran ve damlacık stabilitesini etklileyerek viral canlılığı etkilemektedir (121).

Göreceli nem (GN) olarak ifade edilen oda havasındaki nem dengesi, yüzeylerdeki fomitler de dahil olmak üzere tüm enfeksiyöz damlacıkları etkiler (121). Hayvan modellerinde yüksek (>%60) ve düşük (<%40) GN'in İnfluenza virüsünün damlacıklardaki canlılığını arttırdığı gösterilmiştir (121). Nem oranları ve viral canlılık- bulaş yolu ilişkili Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Farklı göreceli nem oranlarında damlacık bulaşı (121)

İklim/mevsim	Dış mekan mutlak nem	İç mekan göreceli nem (%)	Solunum virüsü stabilitesi	Damlacık çekirdekleri-nin oranı	Solunumsal virüslerin canlılığı	Baskın bulaş yolu
Tropikal	Yüksek	60-100	Yüksek	Düşük	Yüksek	Fomit, direkt ve indirekt temas
Ilıman iklim: İlkbahar, sonbahar	Orta	40-60	Düşük	Düşük	Düşük	Tüm bulaş yolları
Ilıman iklim: Kış	Düşük	10-40	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Hava yolu

Sürekli olarak, çeşitli patojen ve kirleticilere maruz kalan solunum yolunun mukozal yüzeyi çok katmanlı bir hava yolu savunma sistemi içermektedir (121). Solunan havanın sıcaklık ve nemindeki mevsimsel değişimleri mukozal yüzey savunmasını doğrudan etkilemektedir (121).

Submukozal bezlerden salgınanan mukus, mukozal savunmanın ilk hattını oluşturmakta, mekanik ve kimyasal bariyer görevi üstlenmektedir (121). İçerdiği müsin proteinleri, yabancı partiküllerin tutulmasını; epitel hücrelerinin

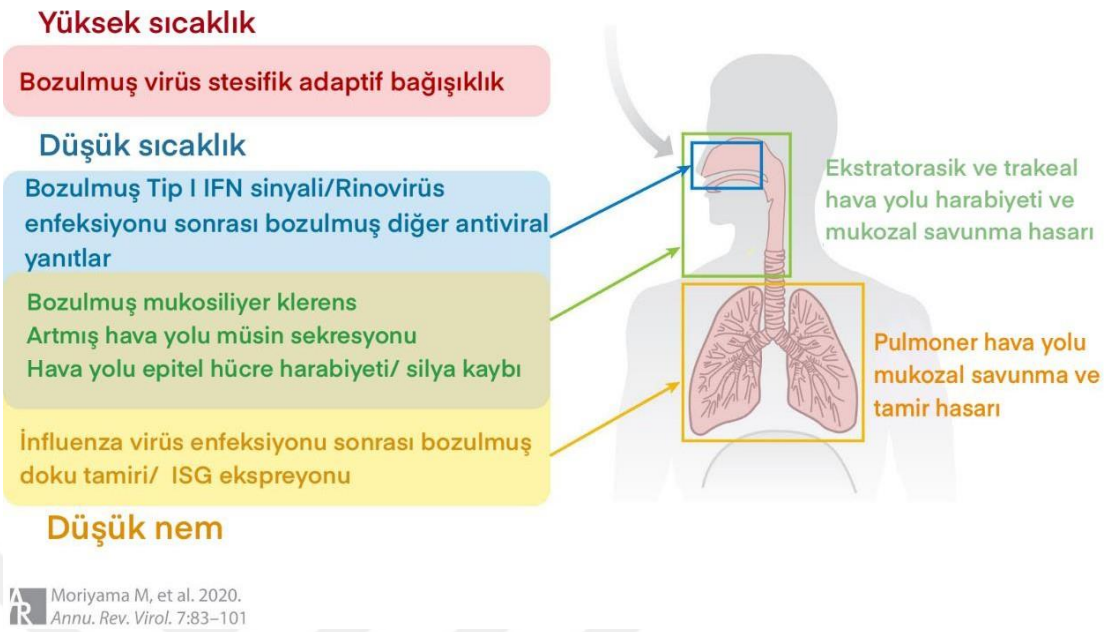
siliyer hareketleri ve mukusun içerdiği su tutulan yabancı partiküllerin dışarı atılmasını sağlanmaktadır (121).

Düşük sıcaklık ve düşük nem müsin proteininin sekresyonunu aşırı arttırarak, kuru havanın solunması ise mukusun dehidratasyonuna yol açarak siliyer hareketlerin bozulmasına ve mukosiliyer klirensin bozulmasına neden olur (121).

Solunum mukozasından salınan Tip I ve Tip III IFN (IFN) hem kendi antiviral etkileri hem de IFN stimüle edici genler aracılığıyla oluşturdukları yoğun IFN yanıtı ile solunum virüslerine karşı önemli bir savunma mekanizmasını oluştururlar (121). Yapılan çalışmalarda düşük sıcaklığın RV enfeksiyonlarında Tip I IFN üretimini azalttığı gösterilmiştir (121).

Güneş ışınları; fagositozu ve reaktif oksijen ürünleri üretimini arttırarak direkt, D vitamini sentezini indükleyerek indirekt bir şekilde konak savunma mekanizmalarını güçlendirir (121).

Artmış sıcaklık, virüse spesifik CD8+T hücre tepkilerini ve antikor üretimini zayıflatmaktadır. Yapılan çalışmalarda, sıcak havaya maruz bırakılan farelerin, adaptif bağışıklığının zayıfladığı ve İnfluenza virüs enfeksiyonu sıklığının arttığı gösterilmiştir (121). CDC sürveyans raporuna göre; Kuzey yarımküre'deki son altı İnfluenza pandemisinin ilkbahar yaz aylarında görüldüğü bildirilmiştir. Küresel ısınma ile yüksek hava sıcaklıklarının yeni İnfluenza pandemilerine yol açabileceği öngörülmektedir (125). Çevresel faktörlerin konak hava yolu antiviral savunma mekanizmalarına etkileri Şekil 3'te özetlenmiştir.



Şekil 3: Çevresel faktörlerin konak solunum yolu antiviral savunma mekanizmalarına etkisi (IFN, interferon, ISG, İnterferon stimüle edici gen)(125)

2.7. Akut solunum yolu enfeksiyonlarında mikrobiyolojik tanı

Solunum yolu viral etkenlerinin mikrobiyolojik tanısı, enfeksiyon yönetiminin önemli bir parçasıdır. Doğru tanı için öncelikle uygun örnek alımı çok önemlidir. Solunum yolu viral etkenlerinin tanısı için üst solunum yollarından örnek alınır (2).

Duyarlılığı en yüksek örnek alım yöntemi nazofarengeal veya nazal aspirat sıvısı alımıdır, ancak özellikle çocuklarda invaziv ve travmatize edici bir yöntem olması nedeniyle pratikte daha çok nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü örnekleri eş zamanlı alınmaktadır (2).

Sürüntü örnekleri, ticari olarak temin edilebilen fırçamsı uçlu (dakron veya polyester) eküvyonlarla alınmalıdır. Alınan örnekler viral transport besiyeri içerisinde en kısa sürede laboratuvara taşınmalıdır (2).

Hasta örneklerinin alınma zamanı da tanı açısından önemlidir; örnekler mümkün olduğunca akut enfeksiyonun erken dönemlerinde (enfeksiyonun ilk

dört günü içinde) alınmalıdır. Daha geç dönemlerde alınan solunum yolu örneklerinde virüsün saptanma olasılığı çok düşüktür (2).

Konvansiyonel hücre kültürü, hızlı hücre kültüründe virüs izolasyonu, antikor tespiti için serolojik testler, antijen testleri (enzim immunoassay, immunfloresan test) ve nükleik asit tanı testleri kullanılabilir (126).

Birçok viral solunum yolu enfeksiyonunun tanısında hücre kültüründe virüs izolasyonu yüksek özgüllüğe sahiptir ve altın standart kabul edilmektedir. Yaygın respiratuvar virüslerin tespiti için primer, diploid ve devamlı hücre kültürleri kombine kullanılır. Viral kültür; zaman alıcı olması, bazı virüslerin kültürünün yapılamıyor olması, özel donanımlı laboratuvarlar ve deneyimli personel gerektirmesi sebebiyle rutin tanıda kullanılan bir yöntem değildir (127).

Özellikle salgın dönemlerinde, İnfluenza, RSV, Adenovirüs ve SARS-CoV-2 gibi spesifik solunum viruslerinin hızlı tespiti için, lateral flow temelli hızlı viral antijen testleri kullanılmaktadır. Bu testler genellikle pozitifliğin yüksek olduğu dönemlerde faydalıdır ve negatif sonuçların moleküler yöntemlerle konfirmasyonu gereklidir. Ayrıca antijen tespiti için geliştirimiş Direkt İmmun Floresan (DFA) ve Enzim immünoassay (EİA) gibi antijen testleri de mevcuttur. Tüm antijen testlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (128-131).

Serolojik testler öncelikle epidemiyolojik çalışmalar için kullanılır ve viral solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında yeri sınırlıdır (127).

Son yıllarda teknolojilerinde önemli gelişmeler kaydedilen moleküler yöntemler hücre kültürü gibi konvansiyonel yöntemlere göre; daha yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterir, sonuçlar daha kısa sürede alınır, kültürü zor veya üremesi yavaş olan virüsleri saptayabilir. Bu nedenle özellikle son yıllarda moleküler yöntemler, solunum yolu enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı için yaygın olarak kullanıma girmiştir (127).

Moleküler metodların yaygın kullanımı ile viral etkenler tanımlanabilmiş ve ayrıntılı epidemiyolojik veriler elde edilmiştir. Multipleks Polimeraz Zincir

Reaksiyonu (PZR) testleri, aynı anda birden fazla virüsü tek bir testte tanımlayabilmektedir (132).

SARS-CoV-2'nin ortaya çıkmasının ve kısa sürede pandemi haline gelmesinin ardından DSÖ, salgın kontrolü ve hasta yönetimi açısından tanıda, mutlaka PZR ile virüsün spesifik gen bölgesinin tespitinin yapılmasını önermiştir. Bu kapsamda Mart 2020 tarihinden itibaren ülkemizde, SARS-CoV-2 spesifik moleküler testler kullanıma girmiştir (133,134).

SARS-CoV-2'nin küresel dolaşıma girmesinin ardından, aynı testte pek çok viral etkeni saptamaya olanak sağlayan multipleks PZR testlerine SARS-CoV-2 de eklenmiştir (135).

Virüs kaynağının belirlenmesinde, virüs genomundaki değişikliklerin tanımlanmasında ve mutasyonların araştırılmasında moleküler tanıda sekans analizi kullanılmaktadır (136).

2.8. Akut solunum yolu enfeksiyonlarında tedavi ve profilaksi

Solunum yolu virüsleri için çocuklarda çoğunlukla kesinleşmiş bir antiviral tedavi mevcut değildir. Üst solunum yolu enfeksiyonlarında sıklıkla nazal yıkama, sıvı desteği, ateş düşürücüler gibi destekleyici tedaviler kullanılırken alt solunum yolu enfeksiyonlarında saturasyona ve hastanın kliniğine göre bronkodilatörler, yüksek basınçlı solunum desteği, mekanik ventilasyon gibi destekleyici tedaviler verilmektedir. Viral etkenlerin tespiti gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçmektedir (127).

Tüm viral etkenlerin bulaşı için alınabilecek en etkili önlem, el hijyeninin sağlanmasıdır. Ayrıca SARS-CoV-2 pandemisi ile getirilen kısıtlamalarla ve maske kullanımı gibi yoğun önlemler RSV ve İnfluenza gibi virüslerin yayılımı önlemiştir (137).

Özellikle çocuk yaş gubunda, ölümcül seyir gösteren veya gelecek yıllarda akciğer hasarı bırakabilecek belirli viral etkenler için ülkemizde, DSÖ hedefleri ışığında, bakanlığın ve derneklerin ortak kararıyla belirlenmiş tedavi stratejileri bulunmaktadır (138).

RSV için geliştirilen, membran F proteinine karşı mürin monoklonal antikoru palivizumab, pasif immun profilaksi amacıyla, yaşamın ilk yılında Türk Neonataloji Derneği tarafından belirlenen belirli risk gruplarına (prematürite, kronik akciğer kalp hastalığı gibi) uygulanmaktadır (23,138).

RSV için lisanslı tek antiviral tedavi inhaler ribavirin tedavisidir ve hasta için yarattığı toksisite, sağlık çalışanları için riskli oluşturması ve yoğun bakım kalış sürelerine etkisiz olduğunu gösteren yayınlardan dolayı bu kullanım tartışmalıdır (25,139). Son yıllarda çeşitli klinik çalışma aşamalarında olan canlı atenüe, protein subunit, vektör bazlı, mRNA bazlı RSV aşıları bulunmaktadır (140).

Adenovirüs enfeksiyonlarında genellikle antiviral tedavi gerekmemektedir. Ancak mortal seyirli dissemine adenoviral enfeksiyonlarında sidofovir kullanılması önerilir (52, 141).

İnfluenza hastalığının tedavisinde nöraminidaz inhibitörleri (oseltamivir, zanamivir) ve M2 inhibitörleri (amatadin, rimantadin) yer almaktadır. M2 inhibitörlerine karşı İnfluenza A H3N2 ve 2009 H1N1 suşlarında yaygın direnç bildirildiği için bu ilaçlar artık kullanımda değildir (142). Nöraminidaz inhibitörleri hem İnfluenza A hem de B'ye karşı oldukça etkilidir. Oseltamivir oral, zanamivir inhaler yoldan kullanılır (142).

İnfluenza virüsünün yayılmasını önlemede en etkin yöntem aşılamadır. Her yıl dolaşımda olan suşlar, DSÖ Küresel İnfluenza Sürveyans Sistemi tarafından toplanır ve bir yıl sonraki aşı kombinasyonunda kullanılır (143). CDC, Amerika Birleşik Devletleri'de bazı istisnalar dışında, altı aydan büyük herkesin aşılanmasını, ilk kez aşı olan dokuz yaş altı çocuklara iki doz aşı uygulanmasını önermektedir (144).

Geleneksel grip aşıları, ‘‘üç değerlikli’’ trivalan aşılardır ve üç İnfluenza virüsüne karşı hazırlanır. Bunlar iki İnfluenza A (H1N1, H3N2) ve bir İnfluenza B virüsü içermektedir (145).

Ülkemizde 2018-2019 sezonunda uygulanan trivalan aşı suşları, H1N1 A/Michigan/45/2015 pdm09 benzeri virüs, H3N2 A/Singapur/INFIMH-16-

0019/2016 benzeri virüs ve B/Colorado/06/2017 benzeri virüslerdir (145). Ayrıca İnfluenza B'nin sıklığının artmasıyla İnfluenza B virüsü olan B/Phuket/3073/2013 benzeri virüsü (Yamagata soyu) de içeren "dört değerlikli, tetravalan, kuadrivalan" aşılar da kullanıma girmiştir (145).

Canlı aşılar, soğuğa adapte edilmiş trivalan bir aşı olup, aşı içeriğindeki zayıflatılmış sıcağa duyarlı virüsler bulunur (145). Böylelikle nazofarenksin soğuk ortamında çoğalabilirken, alt solunum yolunun sıcak ortamında çoğalamazlar (145). Rekombinan aşılar, hayvan hücrelerinde üretilen virüslerin HA proteininin izole edilmesi, diğer virüs proteinleriyle birleştirilmesi ve çoğaltılmasıyla elde edilir (145).

On altı yaşından küçük çocuklarda İnfluenza aşı etkinliğinin değerlendirildiği bir meta analizde, canlı atenüe aşıların İnfluenza riskini %18'den %4'e, ILI'yi ise %17'den %12'e, inaktif aşıların İnfluenza riskini %30'dan %11'e, ILI'yi %28'den %20'ye düşürdüğü belirtilmiştir (146).

Küresel tehtid oluşturan koronavirüsler için pek çok tedavi seçeneği değerlendirilmiş, aşı çalışmaları yapılmıştır. Çocuklar salgın dinamiklerinde önemli rol oynarlar, bu nedenle çalışmaların çocuk yaş gruplarını da içermesi kilit öneme sahiptir (36,37).

SARS-CoV-2 için bamlanivimab, remdesivir, casirivimab, imdevimab kombinasyonu gibi ilaçlar FDA tarafından onay almıştır. Önceden FDA onayına sahip baricitinib, deksametazon, interferon beta ve tocilizumab gibi ilaçlar ise hızlıca COVID-19 tedavisine eklenmiştir (37).

SARS-CoV-2'nin aktif immunizasyonu için pek çok aşı geliştirilmiştir. Bu aşılar genel olarak, genetik aşılar, protein aşılar, viral vektör aşıları, inaktive aşılar ve attenüe aşılar olarak beş grup altında toplanabilir (37).

Genetik aşıların en çok bilinenleri Phizer/BioNTech (BNT162b2) ve Moderna (mRNA-1273) aşılarıdır. Genetik aşıların önemli bir avantajı yeni gelişen mutasyonların aşılara hızla eklenebilmesidir (37). On altı yaş üstü katılımcılarla yapılan bir çalışmada iki dozluk Phizer/BioNTech aşısının COVID-19'u önlemede güvenli ve %95 etkili (%95 GA 90,3-97,6) olduğu

bulunmuş, FDA, bu yaş grubu için Aralık 2020'de onay vermiştir (147,148). FDA, 12-15 yaş grubunu hafif semptomlar göstermesine rağmen önemli bir toplumsal bulaş kaynağı olduğunu belirterek, Mayıs 2021'de Phizer/BioNTech aşısının bu yaş grubunu da dahil edecek şekilde yaş yaş aralığını genişletmiştir (153). Yapılan bir çalışmada on iki-on beş yaş grubunda aşı etkililiği %100 bulunmuştur (149).

On sekiz yaş üstü katılımcılarla yapılan bir çalışmada, Moderna aşısının etkinliğinin %94,1 (%95 GA; 89,3-96,8, p<0,001) olduğu ve aşının güvenli olduğu bulunmuş, Aralık 2020'de FDA tarafından onaylanmıştır (150, 151). On iki-on yedi yaş arası adolesanlarda yapılan bir çalışmada Moderna aşısının etkinliği %93.3 (%95 GA, 47.9-99.9) ve %92.7 (%95 GA, 67.8- 99.2) tespit edilmiştir (152). Moderna ve Phizer/BioNTech aşılarının kullanımı altı aydan büyük çocuklarda FDA onaylıdır (153,154).

AstraZeneca/Oxford (ChAdOx1 nCoV-19) ve Jannsen gibi viral vektör aşıları da güçlü immün yanıt oluşturan aşılardır (37). Yapılan bir çalışmada Phizer/BioNTech aşısı sonrası %99,5 AstraZeneca/Oxford sonrası %98,3 oranında anti-Spike IgG antikoru olduğu bildirilmiştir (155). Farklı çalışmalarda, AstraZeneca/Oxford (ChAdOx1 nCoV-19) aşı etkinliği %70,4 ile %99 arasında olduğu bildirilmiştir (155,156). Viral vektör ve mRNA aşılarının dezavantajı düşük sıcaklıkta saklama gerekliliğidir (37).

Protein subunit aşılar (Novavax ve Sanofi / GSK) ve inaktive aşılar (Sinofarm, Sinovac, Bharat Biotech) grubu aşıların etkin olabilmesi için adjuvan kullanımı gereklidir (37). Codagenix gibi attenüe aşılar, canlı, zayıflatılmış SARS-CoV-2 içerirler, canlı aşıların genel riskleri bu aşılarda söz konusudur (37).

SARS-CoV-2 aşılarının değerlendirildiği bir meta analizde; aşı etkinliliği inaktive aşılarda %73,11 (%95 GA, 34,23-89,3), viral vektör aşılarında %79,56 (%95 GA, 60,00-89,92) protein sununit aşılarda %89,33 (%95 GA, 81,44-93,10) iken mRNA aşılarında %94,29 (%95 GA, 93,65-95,40) olarak bildirilmiştir (157).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

‘‘SARS CoV-2 pandemisini takiben akut solunum yolu enfeksiyonu ile başvuran çocuklarda viral ve bakteriyel solunum patojenlerinin temporal eğilimleri ve etkileşimleri’’ başlıklı çalışma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ile birlikte prospektif bir çalışma olarak planlanmış ve yürütülmüştür.

Çalışmaya başlamadan önce Manisa Celal Bayar Üniveristesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulunun 31.05.2021 tarihli 050.04.04 sayılılı 181 numaralı kararıyla izin alınmıştır.

3.1. Çalışma grubunun tanımlanması

Araştırmanın evrenini 01.06.2021-31.05.2022 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Çocuk Acil Servise akut solunum yolu enfeksiyonu şikâyeti ile başvuran 1-15 yaş arası çocuklar oluşturmaktadır. Örneklem büyüklüğü Taro Yamane (1967) formülü kullanılarak %5’lik tahmin seviyesinde hesaplanmış ve minimum örneklem büyüklüğü 270 olarak tespit edilmiştir. Çalışma kapsamında 314 örnek alınmıştır.

Solunum yolu örnekleri 12 ay boyunca tatil günleri hariç, 01.06.2021-31.05.2022 tarihleri arasında bir yıl boyunca saat 10.00-12.00 arasında akut solunum yolu enfeksiyonu şikayetleri ile hastanemiz çocuk acil servise başvuran hastalardan toplandı. Hedeflenen örneklem büyüklüğüne ulaşılması için her gün belirlenen saat diliminde iki hasta rastgele seçilme yöntemi ile çalışmaya dahil edildi. Bir yaş altı ve 15 yaş üstü, akut solunum yolu enfeksiyonu bulgusu olmayan çocuklar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma koşullarını sağlayan hastalara ve velilerine önceden hazırlanmış hasta onam formları okutuldu. Çalışma ile ilgili sorular yanıtlandı, yaş grubu

ve okuma yazma durumuna göre çocukların kendisine ve daha küçük çocukların velilerine imzalatıldı (Ek 1: Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu)

Ayrıca, tüm katılımcıların demografik verileri ve solunum yolu enfeksiyonuna yönelik risk faktörleri önceden hazırlanmış olan anket formlarına kaydedildi. Anketler yüz yüz görüşme yöntemi ile uygulandı (Ek 2: Anket formu)

3.2. Örneklerin Alınması

Çalışmaya katılma kriterlerine sahip olan çocuklardan veya velilerden sözlü ve yazılı onam alındıktan sonra her hastadan bir orofarengeal bir de nazofarengeal sürüntü örneği alındı. Orofarengeal bakteriyel kolonizasyonu saptanmak amacıyla steril dacron swab ile çocuğun ağzını tam açması ve ‘’Aa’’ sesi çıkarması veya tahta dil basacağı ile dilin elimine edilmesinin ardından her iki tonsil ve farenks arka duvarına sürülerek örnek alındı. Sürüntü örneklerinin hasta başında çikolata agar ve %5 koyun kanlı agar besiyerlerine (BD, ABD) ekimleri yapıldı. Ardından besiyerleri uygun taşıma kapları içinde 5-10 dakika içinde Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bakteriyoloji Laboratuvarı’na taşındı ve bek alevi çevresinde her çizişte çaprazlayarak ekimleri tamamlandı.

Nazofarengeal sürüntü örneklerinin alınması için steril dacron uçlu, esnek burgulu, aliminyum gövdeli ince eküvyon çubukları kullanıldı. Eküvyon burun deliğinden ön burun boşluğunun ilerisine itildikten sonra nazal kavitenin tabanından nazikçe ilerletilip farenks duvarına ulaşıldı. Farenks duvarı hissedildiğinde, eküvyon 5 saniye süreyle tam tur döndürüldükten sonra geri çekildi. Alınan örnekler universal taşıma besiyeri içinde (Copan Diagnostic, ABD) Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Viroloji Laboratuvarına nakledildi.

3.3. Mikrobiyolojik tanı

3.3.1 Bakterilerin tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılıklarının belirlenmesi

Koyun kanlı agar ve çıkolata agar besiyerlerine ekimi yapılan örnekler 37^{o} C'de %5-10 CO_2'li ortamda 24-48 saat süreyle inkübe edildi. İnkübasyon sonunda yoğun üremesi olan ve patojen olduğundan kuşkulanılan kolonilerden gram boyalı preparatlar hazırlandı. Bakterilerin tür düzeyinde identifikayonu otomatize VITEK2 (bioMérieux, France) cihazı kullanılarak yapıldı. Gerekli durumlarda *S. pyogenes* için basitrasin 0.04 U diski (BD, ABD), *S. pneumoniae* için 5µg optokin diski, *H. influenza* için X ve V faktörlelerine duyarlılık ve oksidaz testi gibi konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemler kullanıldı (158). Üreyen bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları VITEK-2 cihazında (bioMérieux, France) ve/veya disk difüzyon yöntemiyle belirlendi (12,158). Sonuçlar, The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda yorumlandı (159).

3.3.2. Viral ve atipik bakteriyel solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinin tanımlanması

Viral ve atipik bakteriyel solunum yolu etkenlerinin tanımlanması QIAstat-Dx (Qiagen, Almanya) Respiratory SARS-CoV-2 Panelleri kullanarak kapalı bir sistem olan QIAstat-Dx analizöründe (Qiagen, Almanya) üretici firma önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi. Panel, solunum yolu enfeksiyonundan şüphelenilen hastalardan alınan nazofarengeal sürüntü örneklerini viral ve bakteriyel nükleik asitler açısından analiz eden multiplex PZR temelli kalitatif bir testtir. Saptanabilen patojenler: İnfluenza A, İnfluenza A alt tip H1N1/2009, İnfluenza alt tip H1, İnfluenza alt tip H3, İnfluenza B, Coronavirus 229E, Coronavirus HKU1, Coronavirus NL63, Coronavirus OC43, Parainfluenza virüs 1, Parainfluenza virüs 2, Parainfluenza virüs 3, Parainfluenza virüs 4, Respiratuvar Sinsityal virüs A/B, İnsan Metapnömovirüs A/B (hMPV), Adenovirus, Bocavirus, Rhinovirus/Enterovirus, SARS-CoV-2, *Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, Bordetella pertussis*'dir.

3.3.2.1. Multipleks PZR

Viral taşıma besiyeri sıvısından transfer pipetlerinden biri kullanılarak 300 µl QIAstat-Dx Respiratory SARS-CoV-2 Panel Cartridge'in ana portuna aktarıldı.

- Yükleme sonrası önek inceleme penceresi görsel olarak kontrol edildi.
- Örnek barkod bilgileri ve QIAstat-Dx Respiratory SARS-CoV-2 Panel Cartridge barkodu QIAstat-Dx Analyzer 1.0 cihazında tarandı.
- Kartuş cihaza yerleştirildi ve test başlatıldı.
- Örnekteki nükleik asitlerin ekstraksiyonu, amplifikasyonu ve saptanması QIAstat-Dx Analyzer 1.0 tarafından otomatik olarak gerçekleştirilmektedir.
- QIAstat-Dx Analyzer 1.0' da gerçekleşen işlemler sırasıyla;

  1. Kartuşun lizis bölgesinde; yüksek hızla dönen bir rotor bulunur, sıvı örneğin homojenizasyonu ve hücrelerin çözülmesi sağlanır.

  2. Kartuşun saflaştırma bölgesinde; nükleik asitler, kaotropik tuzlar ve alkol bulunan ortamda, silika membrana bağlanarak saflaştırılır.

  3. Saflaştırılmış nükleik asitler, silika membrandan ayrılır, kartuşun kuru biyokimya bölmesindeki PZR reaktifleri ile karıştırılır.

  4. Örnek ve PZR reaktifleri karışımı, liyofilize ve teste özgü primerler ve problar içeren PZR bölmelerine dağıtılır.

  5. Multipleks real-time (RT-PZR) işlemi için optimum sıcaklık profilleri oluşturulur ve uygulanır; gerçek zamanlı floresans ölçümleri yapılarak amplifikasyon eğrileri oluşturulur.

  6. Yazılım aracılığıyla veriler grafikler değerlendirilir ve bir test raporu cihaz tarafından otomatik olarak oluşturulur.

Sonuçların Yorumlanması

- QIAstat-Dx Analyzer 1.0, test sonuçlarını otomatik olarak yorumlar ve kaydeder.

- QIAstat-Dx Respiratory SARS-CoV-2 Panel Cartridge çıkarıldıktan sonra sonuçlar özet ekranında otomatik olarak görüntülenir.
- QIAstat-Dx Respiratory SARS-CoV-2 panellerinde, örnek resüspansiyonu/homojenizasyonu, lizis, nükleik asit saflaştırma, ters transkripsiyon ve PZR dahil tüm analiz süreçlerini doğrulayan ve kartuşta kurutulmuş formda bulunan MS2 bakteriyofajından oluşan bir internal kontrol bulunur. MS2, örneğin yüklenmesi ile aktifleşen tek zincirli bir RNA virüsüdür. Çalışmada, pozitif internal kontrol çalıştığında QIAstat-Dx Respiratory SARS-CoV-2 panelinde tüm aşamaların başarılı olduğu kabul edilerek sonuçlar raporlanmıştır. İnternal kontrolün çalışmadığı durumlarda test tekrarlandı.

3.4. Anket verileri

Yaş, cinsiyet, hastalık dönemindeki semptomlar, kronik hastalıklar, okula kreşe gitme durumu, kardeş sayısı ve okula giden kardeş sayısı, anne sütü ile beslenebilme durumu, ek gıda başlangıç yaşı, aşılanma durumu, son 1 yılda geçirdiği solunum yolu enfeksiyonlarının sayısı, son 1 yılda antibiyotik kullanma durumu, maske ve el hijyeni alışanlıkları, evde yaşayan ve çocuğun yattığı odada yaşayan kişi sayısı, evin ısınma durumu, sigara kullanımı, ev içi sigara dumanı maruziyeti, anna babanın eğitim düzeyi, çalışma durumlaru ve maddi durum verileri anket kapsamında, çocuğun hastalığının klinik tablosu, sahip olduğu komplikasyonlar ve yatış gereksinimi klinik veriler kapsamında değerlendirildi (Ek 1: Anket).

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma kapsamında 314 hastanın demografik verileri, anket verileri, klinik değerlendirme verileri ve sürüntü örneklerinin PZR ve kültürler sonuçları IBM SPSS Statistics 23’ e kaydedildi. Gruplar arasındaki kategorik değişkenler için ki kare testi, normal dağılıma uyan bağımsız iki gruplu sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ olan değerler anlamlı kabul edildi. Viral değişkenler için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Klinik semptomlar için tek değişkenli tahmini risk analizi ile risk hesaplandı.

IV. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı veriler

4.1.1. Sosyodemografik değişkenler ve olası risk faktörleri

01 Haziran 2021-31 Mayıs 2022 arası bir yıllık çalışma döneminde 1 – 15 yaş arası MCBÜ Çocuk Acil servise ASE semptomları ile başvuran 314 çocuk hasta çalışmaya dahil edildi. Anketler ve hastane sağlık sistemi aracılığıyla elde edilen veriler kaydedildi. Araştırmaya katılan çocukların yaş ortalaması 5,75 ± 4,40, 120 (%38,2)'si kız, 194 (%61,8)'ü erkekti. Evde bakım alan çocuklar %52,9 oranla çalışma grubunun en büyük kısmını oluşturmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen çocukların 124'ü (%39,5) kronik bir hastalık sebebiyle bir sağlık kuruluşunda takip edilmekte veya tedavi görmekteydi. En sık saptanan kronik hastalık solunum sistemi ilişkili hastalıklardı (%37,3).

Anne ve babaların eğitimleri çoğunlukla ilköğretim düzeyinde olup, (%41,7), annelerin %63,7'si ev hanımıydı. Çocukların %50'si en az bir yıl süreyle anne sütü aldığı ve %99'una rutin aşılama programında yer alan aşıların yapıldığı saptandı. Rutin aşılama dışında 55 (%17,5) çocuğa rotavirüs aşısı, 36 (%11,4) çocuğa da meningokok aşışı yapıldığı bilgisi verildi.

Altı yaş üstü 152 çocuğun, el temizliği alışkanlığı ve maske kullanımları sorgulandı. Değerlendirilen çocukların %76' sının el temizliği alışkanlığı çok iyi veya iyi olarak değerlendirilirken, %92' sinin kalabalık ortamda maske kullandığı kaydedildi.

Çalışmaya alınan çocukların %68'i evde 2-4 kişi yaşadıklarını, %34'ü odada tek kaldıklarını bildirmiştir. Çocukların %27'sinde ise ısınma aracı olarak odun sobası kullanılmaktadır. Çocukların %60,5'inin ailesinde sigara içen en az bir kişinin olduğu bildirilirken, %22,9'sinin evinde sigara içildiği bilgisine ulaşıldı.

Sık solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü tarifleyen 127 çocuğun %60,6'sı yılda 2-4 ASE geçirdiklerini bildirdi. Çocukların %63'ünün son bir yıl içinde antibiyotik kullandığı bilgisine ulaşıldı.

Anne ve babanın meslek durumları ve eğitim düzeyleri, kronik hastalık, ev içi nüfus, çocuğun genel sağlık durumuyla ilişkili faktörlerin tanımlayıcı verileri Tablo 3 'de görülmektedir.

Tablo 3: Sosyodemografik değişkenler ve ASE ile ilgili olası risk faktörleri

Değişken		Sayı (%)
Yaş (Ort. ± sd)		5,75 ± 4,40
Cinsiyet	Kız	120 (38,2)
	Erkek	194 (61,8)
Annenin eğitim durumu	Okuma yazma bilmiyor	11 (3,5)
	Okuryazar	21 (6,7)
	İlköğretim	131 (41,7)
	Lise	82 (26,1)
	Üniversite	69 (22,0)
Annenin mesleki durumu	Çalışıyor	113 (36,0)
	Çalışmıyor	200 (63,7)
Babanın eğitim durumu	Okuma yazma bilmiyor	8 (2,5)
	Okuryazar	6 (1,9)
	İlköğretim	130 (41,4)
	Lise	91 (29,0)
	Üniversite	79 (25,2)
Babanın mesleki durumu	Çalışıyor	296 (94,3)
	Çalışmıyor	18 (5,7)
Ailenin gelir algısı	Gelir giderden fazla	45 (14,3)
	Gelir gider eşit	176 (56,1)
	Gider gelirden fazla	93 (29,6)
Kronik hastalık varlığı	Var	124 (39,5)
	Yok	190 (60,5)

Kronik Hastalığın ilişkili olduğu sistem (n=124)	Solunum Sistemi	47 (37,3)
	Merkezi-Periferik Sinir Sistemi	17 (13,4)
	Sendrom (Down, metabolik hastalık, CP gibi)	16 (12,7)
	Hematolojik Sistem	11 (8,7)
	Böbrek-Boşaltım-Üreme Sistemi	9 (7,1)
	İmmunolojik Sistem	8 (6,3)
	Göz- Kulak Burun Boğaz-Ortopedik Cerrahiler	7 (5,5)
	Gastroenterolojik Sistem	4 (3,1)
	Kalp-Damar Dolaşım Sistemi	4 (3,1)
	Endokrin Sistem	3 (2,3)
Okula devam etme durumu	Evde bakılıyor	166 (52,9)
	Kreş	25 (8,0)
	Anaokulu	7 (2,2)
	Okul	113 (36,0)
	Diğer (kurs, özel eğitim)	3 (0,9)
Kardeş varlığı	Kardeş var	236 (75,2)
	Kardeş yok	78 (24,8)
Kardeş sayısı (n=236)	1	148 (62,7)
	2	55 (23,3)
	3	21 (8,9)
	4 ve üzeri	12 (5,0)
Okula giden kardeş sayısı (n=236)	Okula giden kardeşi yok	85 (36,0)
	1	106 (44,9)
	2	36 (15,3)
	3	8 (3,4)
	4 ve üzeri	1 (0,4)
Anne sütü ile beslenme	Evet	264 (84,1)
	Hayır	28 (8,9)

	Devam ediyor	22 (7,0)
Anne sütü aldığı süre (n=286)	6 aydan kısa	53 (18,5)
	6-12ay	69 (24,1)
	13-24 ay	147 (51,3)
	25 ay ve üstü	17 (5,9)
Ek gıda başlama yaşı	Doğumdan itibaren	7 (2,2)
	Doğum sonrası ilk 3 ay	11 (3,5)
	4-5 ay	41 (13,0)
	6. ay	217 (69,1)
	6.aydan sonra bir yaşa kadar	32 (10,1)
	Bir yıldan geç	6 (1,9)
Zorunlu aşılarla aşılanma	Tam aşılı	311 (99,0)
	Eksik aşılı	3 (1,0)
Özel aşılarla aşılanma	Evet	65 (20,7)
	Hayır	249 (79,3)
El temizliği alışkanlığı (n=152)	Çok iyi	82 (53,9)
	İyi	34 (22,4)
	Orta	30 (19,7)
	Kötü	5 (3,3)
	Çok Kötü	1 (0,7)
Maske kullanımı (n=152)	Evet	140 (92,1)
	Hayır	12 (7,9)
Evde yaşayan kişi sayısı	2-4	214 (68,1)
	5-6	87 (27,7)
	7-8	11 (3,5)
	9 ve üzeri	2 (0,6)
Odada kalan kişi sayısı	1	108 (34,4)
	2	108 (34,4)
	3	74 (23,6)
	4 ve üzeri	24 (7,6)
Evin ısınma aracı	Kalorifer	212 (67,5)

	Elektrikli ısıtıcı	18 (5,7)
	Odun sobası	84 (26,8)
Sigara içilme durumu	Ailede kimse içmiyor	124 (60,5)
	Ailede en az bir kişi içiyor	190 (39,5)
Ev içi sigara içilme durumu	Evin içinde içiliyor	72 (22,9)
	Evin içinde içilmiyor	242 (77,1)
Son 1 yıl içinde antibiyotik kullanma durumu	Kullandı	197 (62,7)
	Kullanmadı	117 (37,3)
SYE geçirme sıklığı	Sık	127 (40,4)
	Sık değil	187 (59,6)
SYE geçirme sayısı/yıl (n=127)	2-4	77 (60,6)
	5-6	35 (27,5)
	7-12	14 (11,0)
	>12	2 (15,0)

Zorunlu aşılar dışında özel aşı uygulanan 65 (%20,7) çocuk vardı; en sık uygulanan aşılar Rotavirüs (n=55; %84,6) ve Meningokok (n=36; %55,0) aşılarıydı.

Maske kullanımı ve el temizliği alışkanlığı soruları altı yaş üzeri çocuklara soruldu. Bu nedenle değerlendirmeye alınan çocuk sayısı 152 oldu.

Çalışmaya katılan çocukların %40,4'ü sık SYE geçiridiğini belirtirken, bunların %60,6'sı yılda 2-4 kez SYE geçirdiğini belirtti.

4.1.2. Klinik veriler

Çalışmaya katılan 314 çocukta en sık görülen semptomlar, 246 (%78,3) hastada öksürük, 203 (%64,6) hastada ateş, 187 (%59,6) hastada burun akıntısıydı.

Çalışma popülasyonunda ÜSYE kliniği görülen 260 (%82,8), ASYE kliniği görülen 54 (%17,2) hasta saptandı.

ÜSYE semptomu görülen 260 hastanın 19'unda takipte komplikasyon gelişti. En sık gelişen komplikasyon %36,8 oranla akut otitis media oldu (7/19). Hastaların %15,8'inde takipte sinüzit tablosu ortaya çıktı (3/19). Sinüzit tablosuna sahip çocuklardan birinde takiben menenjit geliştiği kaydedildi. Bir çocukta ise ishale bağlı ağır dehidratasyon kliniği oluştu.

Çalışmaya alınan ÜSYE semptomlu hastaların 8 (%3,8)' inde ilerleyen zamanlarda MİS-C kliniği görüldü. Hastalardan 1'i orta-ağır MİS-C tablosu ve bununla ilişkili pankreatit geliştirdi. MİS-C bulgusuna sahip seropozitif hastaların hiçbirinde SARS-CoV-2 saptanmadı.

ASYE semptomu görülen 54 hastanın 4'ünde komplikasyon görüldü. Bu komplikasyonların 2' si plevral effüzyon, 1' i pulmoner emboli, 1' i atalektazi idi.

Hiçbir hastaya antiviral tedavi başlanmadı; 55 (%17,5) hastaya antibiyotik tedavisi başlandı. Hastaların 68'i (%21,7) yatarak tedavi altına alınırken, 47 hastada YBÜ'ne yatırıldı (%15,0).

Yüksek akışlı nazal oksijen tedavisi (YANKOT) 21 (%6,7) hastaya, mekanik ventilasyon desteği 4 (%1,3) hastaya uygulandı.

4.1.3. Tespit edilen viral ve bakteriyel etkenler

Çalışmaya katılan 314 hastanın 243 (%77,4)' ünde viral etken tespit edildi. Bunların 201(82,7)' inde tek; 37 (%15,2)'sinde iki, 4 (%1,6)'ünda üç, 1 (%0,4)' inde dört viral etken saptandı. En sık enfeksiyona neden olan etken RV /EV oldu, onu İnfluenza ve SARS-CoV-2 virüsleri izledi.

Tablo 4 : Saptanan viral etkenlerin dağılımı

Viral Etken	Sayı (%)
İnfluenza A, diğer	3 (1,0)
İnfluenza A, H1N1	
İnfluenza A, H1	
İnfluenza A, H3	32 (10,2)
Influenza B	

Koronavirüs 229E	3 (1,0)
Koronavirüs HKU1	4 (1,3)
Koronavirüs NL63	1 (0,3)
Koronavirüs OC43	9 (3,0)
SARS-CoV-2	33 (10,5)
Parainfluenza Virüs 1	
Parainfluenza Virüs 2	1 (0,3)
Parainfluenza Virüs 3	25 (8,0)
Parainfluenza Virüs 4	5 (1,6)
Respiratuvar Sinsityal Virüs A/B	25 (8,0)
İnsan Metapnömovirüs A/B	9 (2,9)
Adenovirüs	11 (3,5)
Bocavirüs	16 (5,1)
Rinovirüs/ Enterovirüs	114 (36,3)
Toplam	243 (77,4)

Orofarengeal bakteriyel kolonizasyon için sürüntü örneği vermeyi kabul eden 284 hastada %11,6 oranında bakteriyel etken tespit edilirken, en sık saptanan etken *S. aureus* oldu (Tablo 5).

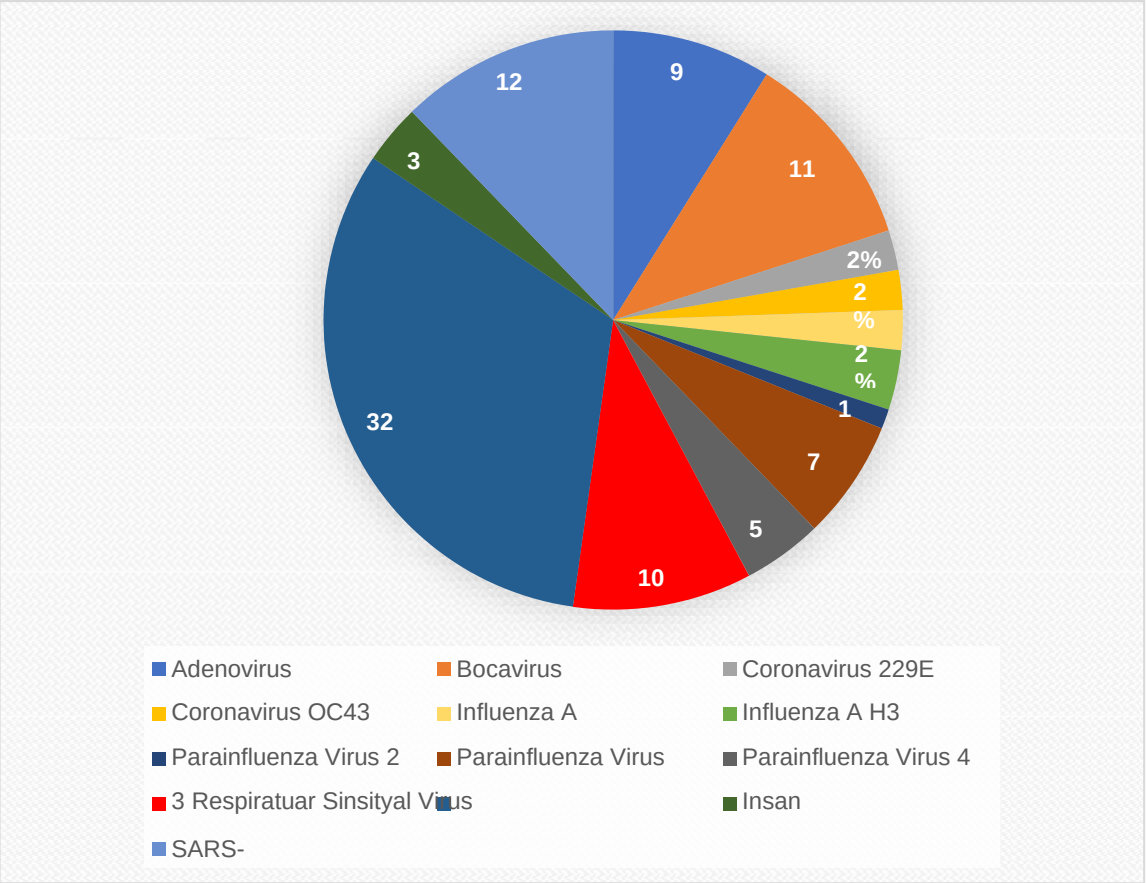
Tablo 5: Saptanan bakteriyel etkenlerin dağılımı

Değişken	Sayı (%)
P. aeruginosa	5 (15,2)
S. pneumoniae	3 (9,1)
S.aureus	20 (60,6)
S. pyogenes	2 (6,1)

H. influenzae	1 (3,0)
M. catarrhalis	2 (6,1)
Toplam	33

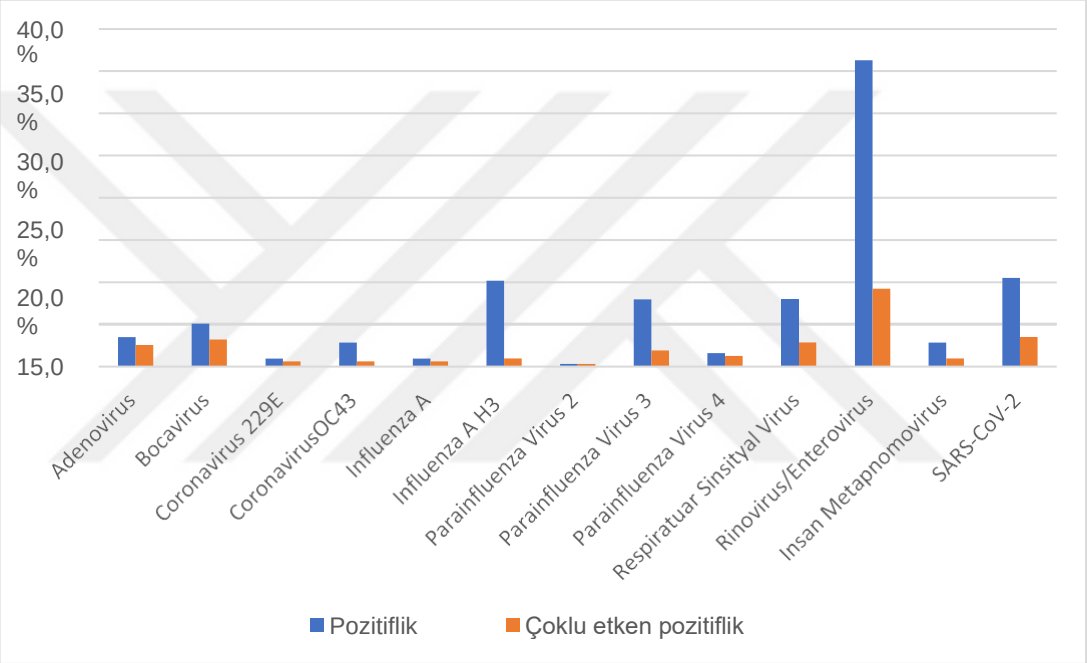
Bakteriyel kolonizasyonu olan 28 (%84,8) hastada en az bir viral etken, 6 (%18,1) hastada birden fazla viral etken saptandı. Bakteriyel kolonizasyonla birlikte en sık saptanan viral etkenler değerlendirildiğinde ise en fazla RV /EV ile *S. aureus* (7/28) birlikteliği görüldü. Bunu SARS-CoV-2 (4/28) ve İnfluenza A H3 (3/28) ile *S. aureus* birlikteliği takip etti.

Çalışmaya dahil edilen 42 (%13,4) hastada çoklu viral etken saptandı. Bunların 29'unda RV /EV (%25,4), 11'inde SARS-CoV-2 (%26,2) , 10'unda Bocavirüs (%11,1) ve 9'unda (%10,0) RSV saptandı. Çoklu viral enfeksyonlarda saptanan etkenler Şekil 4'te görülmektedir.



Şekil 4: Çoklu viral etken pozitifliğinde saptanan etkenlerin dağılımı

Adenovirüs pozitif hastaların %72,8'inde, bocavirüs pozitif hastaların %62,5 'inde çoklu viral enfeksiyon saptandı. Bocavirüs, RSV, SARS-CoV-2 pozitifliği saptanan hastaların çoklu viral etkenle enfekte olma olasılığı artarken (p değeri sırasıyla; <0,001, <0,001, 0,002), RV /EV ve İnfluenza virüsleri için böyle bir ilişki gösterilemedi. Saptanan adenovirüs sayısı (n=11) anlamlı bir ilişki belirlemek için yeterli değildi. Etkenlerin saptanma ve çoklu pozitiflik oranları Şekil 5'te gösterildi.



Şekil 5: Etkenlerin saptanma ve çoklu pozitiflik oranları

Çalışmada en sık RV/EV + BV (n=8) koenfeksiyonu görüldü. Bunu RV/EV + ADV (n=4), RV/EV + HPIV3 (n=4), RV/EV + RSV (n=4) ve RV/EV + SARS-CoV-2 (n=4) koenfeksiyonları izledi. SARS-CoV-2 ile BV birlikteliği gösteren 3 hasta saptandı.

Üç viral etken saptanan dört hastanın ikisinde RV/EV + BV + SARS-CoV-2, dört viral etken saptanan bir hastada ise HCoV OC43 + HPIV4 + RV/EV + BV koenfeksiyonu saptandı.

4.2. Analitik veriler

4.2.1. Sosyodemografik değişkenler ve olası risk faktörlerinin klinik ile ilişkisi

Klinik olarak ÜSYE 12-15 yaş, ASYE 1-4 yaş arası çocuklarda artmış sıklıkta görüldü. Maske kullanmayan çocuklarda ve babanın sigara içtiği ailelerde ASYE görülme oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Ayrıca, solunum sistemi ilişkili kronik bir hastalığa sahip çocuklarda ve son bir yıl içinde antibiyotik kullanım öyküsü bulunan çocuklarda ASYE görülme sıklığının arttığı saptandı (Tablo 6).

Değişken / Klinik		ÜSYE			ASYE		
		Pozitif (%)	Negatif (%)	p değeri	Pozitif (%)	Negatif (%)	p değeri
Yaş aralığı	1-4	125 (%80,6)	30 (19,4)	<0,001	42 (27,1)	113 (72,9)	<0,001
	5-11	104 (92,9)	8 (7,1)		10 (8,9)	102 (91,1)	
	12-15	46 (97,9)	1 (2,1)		2 (4,3)	45 (95,7)	
Solunum sistemi ilişkili kronik hastalık	Var				19 (%25,0)	57 (%75,0)	0,038
	Yok				35 (14,7)	203 (%85,3)	
Son bir yılda antibiyotik kullanımı	Var				44 (22,3)	153 (77,7)	0,002
	Yok				10 (8,5)	107 (91,5)	
	Evet				7	133	0,007

Maske kullanım durumu					(5,0)	(95)	
	Hayır				3 (25,0)	9 (75)	
Babanın sigara içmesi	Evet				23 (21,1)	86 (79,8)	0,020
	Hayır				7 (8,6)	74 (91,4)	

Tablo 6 : ÜSYE ve ASYE kliniği ile ilişkili bulunan faktörler

Çalışmada ASYE kliniği, anne sütü ile en az 6 ay beslenmemiş (p=0,164) ve annesi hiç eğitim almayan çocuklarda daha yüksek saptandı (p=0,084), ancak veriler istatiksel olarak anlamlı değildi. Hastane yatışı ve yoğun bakım izlemi 1-4 yaş arası çocuklarda yüksekti. Çocuğun uyuduğu odada gece kalan kişi sayısının 3 ve üzerinde olması hastane yatışı ile ilişkili bulundu (Tablo 7). YANKOT solunum desteği 1-4 yaş grubunda anlamlı olarak artış gösterdi (p<0,001).

Tablo 7 : Yatış ve yoğun bakım izlemi ile ilişkili bulunan faktörler

Değişken / Klinik		Yatış			Yoğun Bakım		
		Pozitif (%)	Negatif (%)	p değeri	Pozitif (%)	Negatif (%)	p değeri
Yaş aralığı	1-4	49 (31,6)	106 (68,4)	<0,001	34 (21,9)	121 (78,1)	0,002
	5-11	16 (14,3)	96 (85,7)		11 (9,8)	101 (90,2)	
	12-15	3 (6,4)	44 (93,6)		2 (4,3)	45 (95,7)	
Son bir yılda antibiyotik kullanımı	Var	52 (26,5)	145 (73,6)	0,008	36 (18,3)	161 (81,7)	0,033
	Yok	16 (13,7)	101 (86,3)		11 (9,4)	106 (90,6)	
Gece odada kalan kişi sayısı	3 ve üzeri	30 (30,6)	68 (69,4)	0,009			
	3'ten az	38 (17,6)	178 (82,4)				

Sık solunum yolu enfeksiyonu geçiriyor bilgisi veren çocukların yaş aralığı 1-4 ve 5-11 idi. Babası sigara içen, okula giden kardeşi bulunan, anne sütü ile ilk 6 ay beslenmemiş çocuklarda bu durum daha yüksek sıklıkta tanımlandı (Tablo 8).

Tablo 8: Son bir yılda sık solunum yolu enfeksiyonu geçirme ile ilişkili bulunan faktörler

Değişken / Klinik		SYE sıklığı		
		Sık geçiriyor (%)	Sık geçirmiyor (%)	p değeri
Yaş aralığı	1-4	68(43,9)	87(56,1)	<0,001

	5-11	52,0(46,4)	60(53,6)	
	12-15	7(14,9)	40(85,1)	
Babanın sigara içme durumu	Evet	53(48,6)	62(51,7)	0,035
	Hayır	27(33,3)	56(51,4)	
Okula giden kardeş varlığı	Var	67(44,4)	84(55,6)	0,014
	Yok	24(28,2)	61(71,8)	
Anne sütü ile beslenme süresi	ilk 6 ay tamamlanmadı	45(55,6)	36(44,4)	0,005
	6-24 ay	77(35,6)	139(64,4)	
	24 aydan uzun	5(29,4)	12(70,6)	

4.2.2 Mikrobiyolojik etken varlığının sosyodemografik değişkenler ve risk faktörleri ile ilişkisi

Viral etken pozitifliği, yaşadığı evin içinde sigara kullanımı olan çocuklarda anlamlı bir şekilde daha yüksekti. Çoklu viral etken saptanma sıklığı 1-4 yaş aralığında artış gösterdi. Bakteriyel kolonizasyon varlığı ise annenin sigara kullanıyor olması ile, hem annenin hem babanın sigara kullanıyor olması ve kardeş varlığı ile ilişkiliydi. (Tablo 9)

Tablo 9: Etken saptanma durumu ile ilişkili bulunan faktörler

		Viral etken			Miks viral etken			Bakteriyel etken		
		Pozitif (%)	Negatif (%)	p değeri	Pozitif (%)	Negatif (%)	p değeri	Pozitif (%)	Negatif (%)	p değeri
Yaş aralığı	1-4 yaş				33(21,3)	122(78,7)	<0,001			
	5-11 yaş				9(8,0)	103(92,0)				
	12-15 yaş				-	47(100,0)				
Annenin sigara kullanım durumu	Kullanıyor							12(17,1)	58(82,9)	0,012
	Kullanmıyor							7(5,8)	113(94,2)	
Hem anne hem babanın sigara kullanma durumu	Kullanıyor							8(18,2)	36(81,8)	0,039
	Kullanmıyor							11(7,5)	135(92,5)	
Ev içi sigara kullanım durumu	Var	62(86,1)	10(13,9)	0,044						
	Yok	181(74,8)	61(25,2)							
Kardeş varlığı	Var							31(13,1)	205(86,9)	0,008
	Yok							2(2,6)	76(97,4)	

4.2.3. Viral etkenlerin sosyodemografik değişkenler ve risk faktörleri ile ilişkisi

RV/ EV pozitifliği, 1-4 yaşta, son bir yıl içinde antibiyotik kullanan hastalarda, el temizliği alışkanlığı orta ve altı olarak değerlendirilenlerde artmış olarak gözlendi. İnfluenza A pozitifliği ise 12-15 yaşta, okul öncesi yaş grubu baz alındığında kreş / anaokuluna gidenlerde, annesi çalışanlarda daha yüksek tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 10: Rinovirüs ve İnfluenza A pozitifliği ile ilişkili faktörler

Değişken / Etken		Rinovirüs/ Enterovirüs			İnfluenza A		
		Pozitif (%)	Negatif (%)	p değeri	Pozitif (%)	Negatif (%)	p değeri
Yaş aralığı	1-4 yaş	67 (43,2)	88 (56,8)	0,042	5 (3,2)	150 (96,8)	<0,001
	5-11 yaş	33 (29,5)	79 (70,5)		20 (17,9)	92 (82,1)	
	12-15 yaş	14 (29,8)	33 (70,2)		10 (21,3)	37 (78,7)	
Kronik hastalık varlığı					21 (16,5)	106 (83,5)	0,012
					14 (%7,5)	173 (92,5)	
Son bir yıl içerisinde antibiyotik kullanma durumu	Kullandı	81 (41,1)	116 (58,9)	0,021			
	Kullanmadı	33 (28,2)	84 (71,8)				
El temizliği	iyi-çok iyi	27 (23,3)	89 (76,7)	<0,001			

alışkanlığı değerlendirilmesi	orta ve altı	19 (52,8)	17 (47,2)				
Okul öncesi yaş grubu için ev/kreş bakımı (n=154)	ev				3(2,0)	144(98)	<0,001
	kreş				9(17,6)	42 (82,4)	
Tüm yaşlar için ev/kreş,okul bakımı	ev				3 (1,8)	163 (98,2)	<0,001
	Okul/kreş				29 (19,6)	119 (80,4)	
Annenin mesleki durumu	Çalışıyor				22 (19,5)	91 (80,5)	<0,001
	Çalışmıyor				13 (6,5)	188 (93,5)	

Değerlendirmeye alınan 35 İnfluenza A'dan, 32'si İnfluenza A H3 iken, 3'ü tanımlanamayan İnfluenza A idi. Sadece İnfluenza A H3 ile yapılan değerlendirmede, okula giden kardeşin olması ile İnfluenza A H3 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki gösterildi (p=0,037).

RSV enfeksiyonu 1-4 yaş aralığında, aşırı kalabalık ev ortamında, aynı odada kalan kişi sayısı 3 ve üzerinde olduğunda, anne sigara kullanımında anlamlı olarak yüksek bulundu. (Tablo 11).

Tablo 11: RSV pozitifliği ile ilişkili faktörler

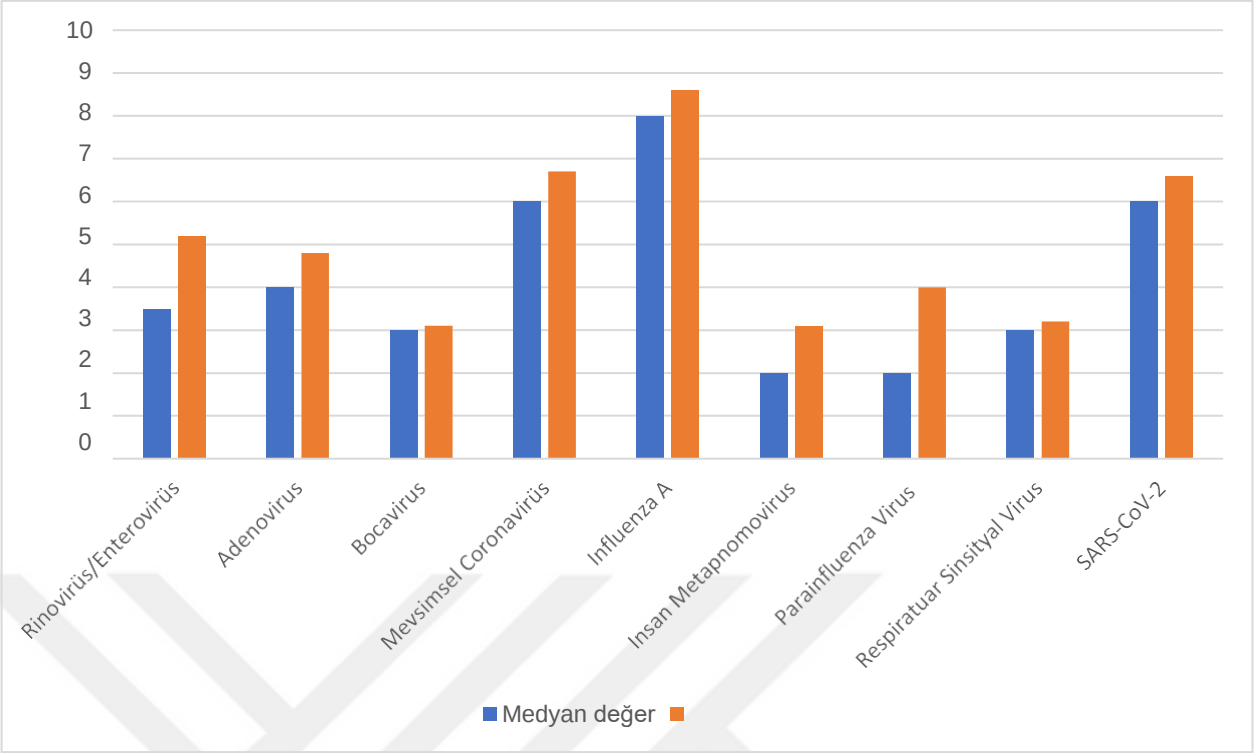
Değişken / Etken		RSV		
		Pozitif (%)	Negatif (%)	p değeri
Yaş aralığı	1-4 yaş	17(11,0)	138 (89,0)	0,048
	5-11 yaş	8(7,1)	104(92,9)	
	12-15 yaş	0	47(100,0)	
Evin aşırı kalabalık olma durumu*	Var	15(12,8)	102(87,2)	0,014
	Yok	10(5,1)	187(94,9)	
Gece aynı odada uyuyan kişi sayısının 3 ve fazlası olma durumu	3 ve üstü	14(14,3)	84(85,7)	0,005
	<3	11(5,1)	205(94,9)	
Annenin sigara kullanım durumu	Kullanıyor	11(15,7)	59(84,3)	0,013
	Kullanmıyor	6(5,0)	114(95,0)	

*Aynı odada 3 veya tüm evde 6 kişiden fazla kişinin kalıyor olması

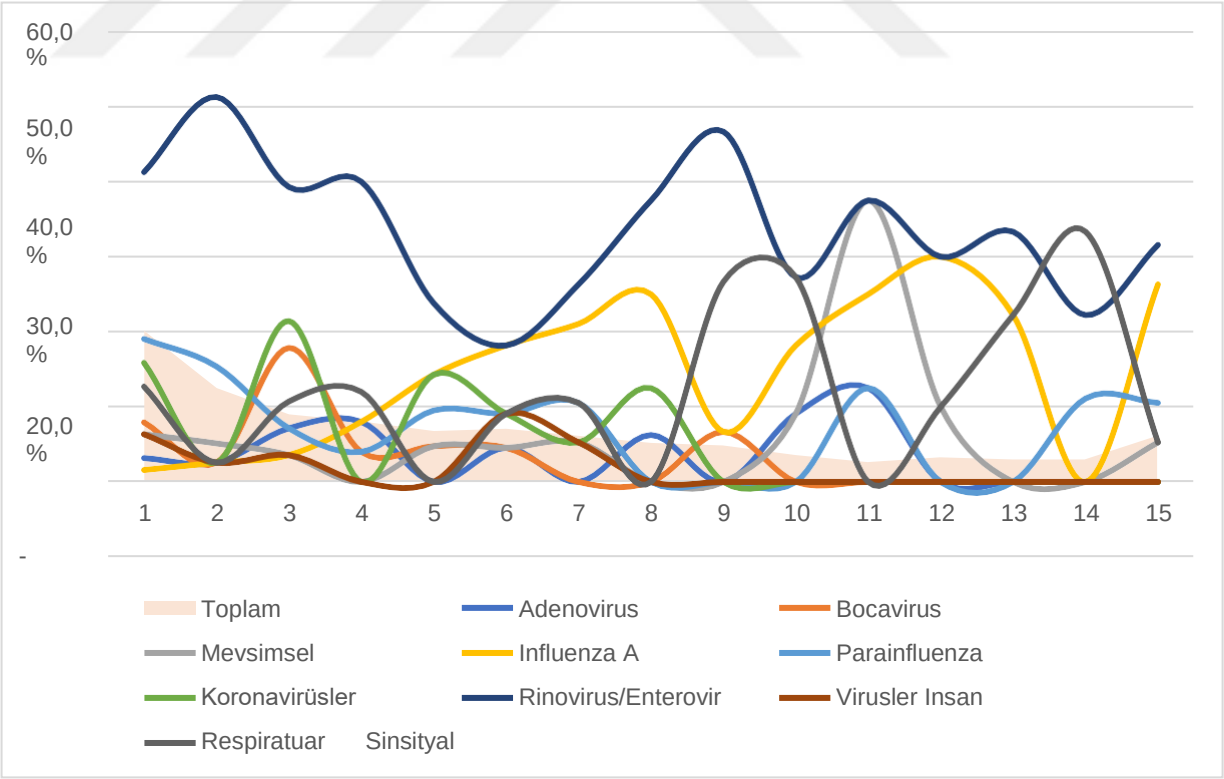
SARS-CoV-2'nin erkek cinsiyette daha yüksek saptandığı görüldü (p=0,034). HPIV3 okula giden kardeş bulunmasıyla (p=0,020), HCoV ise okul-okul öncesi kurum devamlılığıyla anlamlı ilişki gösterdi (p=0,046).

4.2.4. Viral etkenlerin yaşa göre dağılımı

Tüm yaş gruplarında en sık saptanan etken RV idi. HPIV ve HMPV'de medyan yaş değeri iki, RSV 'de ise üç olarak saptandı. Medyan yaş değeri en yüksek olan virüs İnfluenza A oldu. Benzer şekilde, SARS-CoV-2 ve HCoV' ların da genel olarak daha büyük yaştaki çocukları etkilediği görüldü. Ancak, diğer HCoV'lara (9,5± 5,7) kıyasla HCoV OC43 (5,3 ±, 4,09) küçük yaştaki çocuklarda daha fazla saptandı. Etkenlerin medyan ve ortalama yaş değerleri (Şekil 6) ve yaşa göre etken saptanma oranları (Şekil 7) aşağıda verilmiştir.



Şekil 6: Viral etkenlerin pozitif saptandığı hastaların medyan ve ortalama yaş değeri



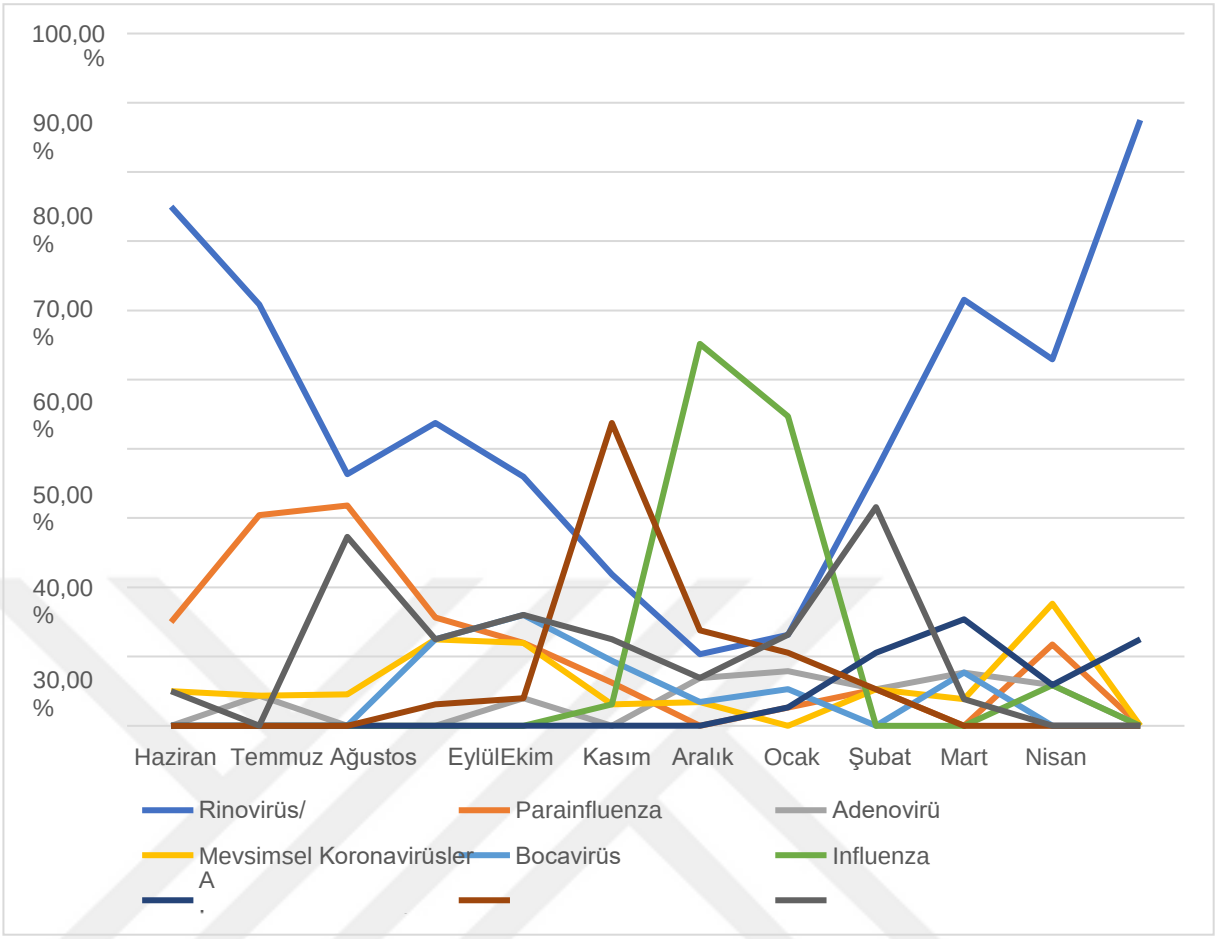
Şekil 7: Yaşa göre viral etken saptanma oranları

4.2.5. Viral etkenlerin aylara göre değişimi

RV/EV haziran ayında en yüksek iken, aralık ayına kadar düşüş gösterdi. Ocak sonunda yükselişe geçerek şubat ve sonrasında tekrar yüksek seviyelere ulaştı.

HPIV, haziranda ikinci en sık saptanan etken olup, yaz boyu yüksek seviyede izlendi ve ağustos ayı ile birlikte düşüşe geçti. SARS-CoV-2 ağustosta üçüncü, şubatta ikinci en sık etken olarak görülüp, yıl boyu dalgalı bir seyir gösterdi.

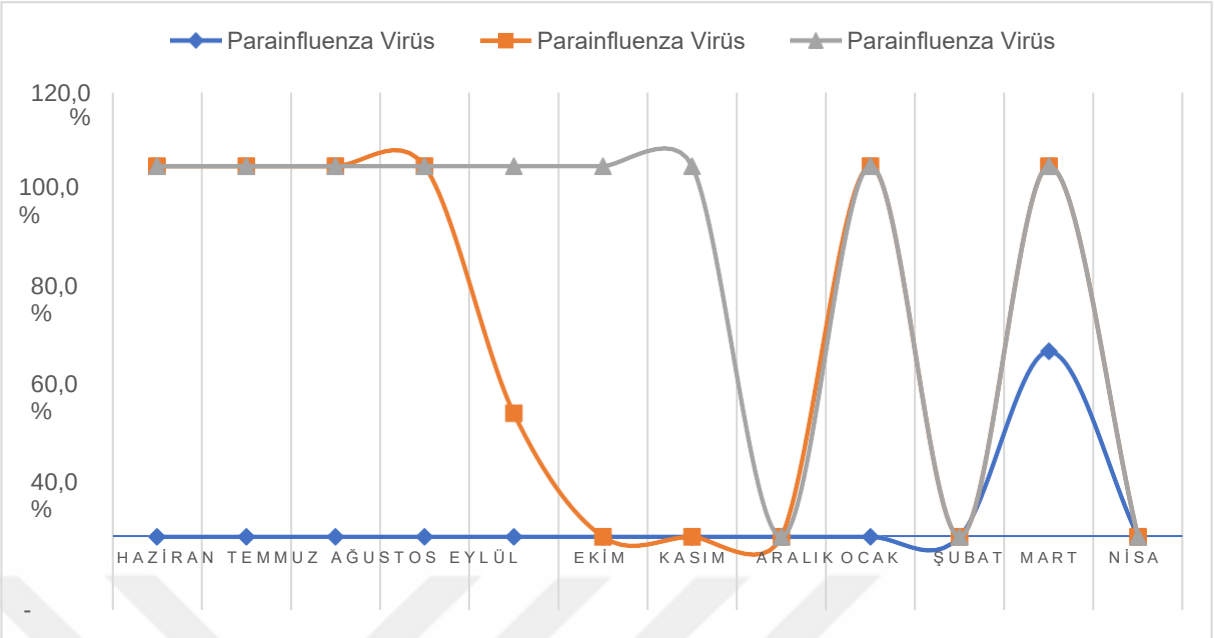
Ekim ayı boyunca RSV pozitifliğinde artış gözlenmesi ile birlikte, kasımda en yüksek seviyeye ulaştı. İlk İnfluenza A vakasının kasımda görülmesiyle birlikte aralık ve ocakta en sık saptanan etken İnfluenza A oldu. HCoV'un ekim ve nisanda, BV ekimde, adenovirüsün ocakta, HMPV'nin martta en yüksek seviyelere ulaştığı görülmektedir (Şekil 8).



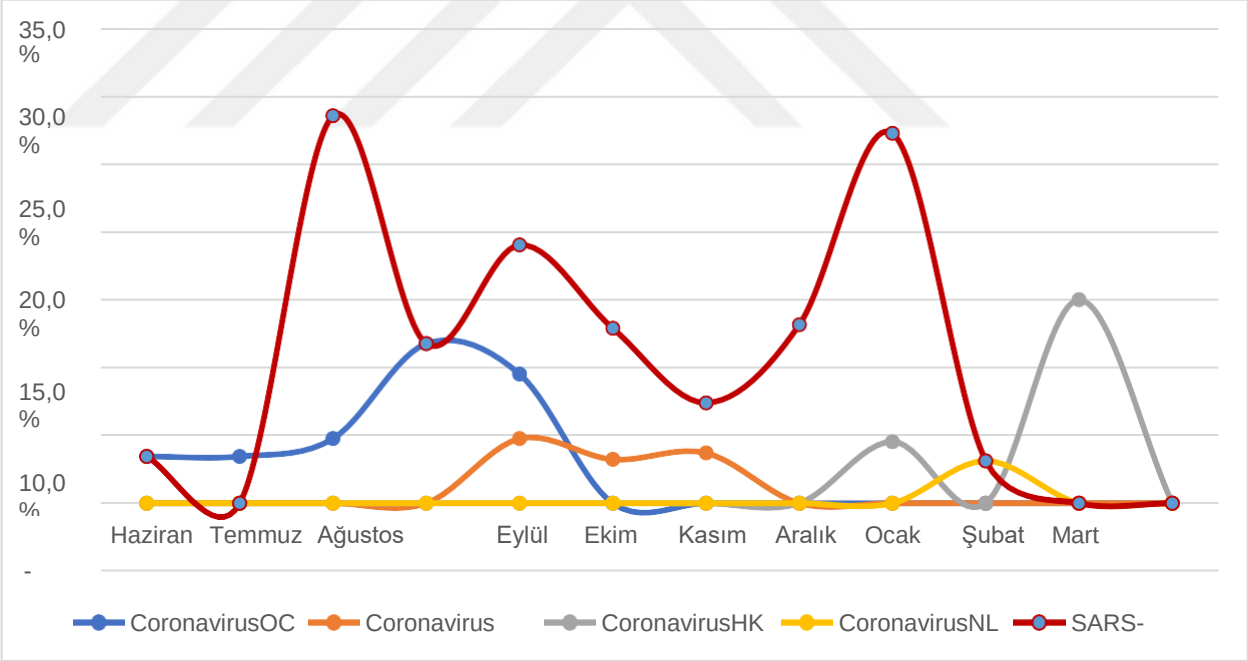
Şekil 8: Aylara göre viral etkenlerin saptanma oranları

HPIV, tüm örneklerin %9,9'unda tespit edildi. Örneklerin %8'inde HPIV3 , %1,6'sında HPIV4 ve %0,3'ünde HPIV 2 saptanırken çalışmamızda hiç HPIV1 saptanmadı. HPIV, tüm yıl tespit edilirken, çalışmamızın başladığı haziran ayından eylül ayına kadar HPIV3 yüksek seyretti. HPIV4 ekim itibariyle ortaya çıkarak HPIV3'ü takip eden bir pik göstermiştir. HPIV alt tiplerinin aylara göre değişimleri Şekil 2'de gösterilmiştir.

Çalışmamızda HCoV tüm vakaların %5,6'sını oluştururken, HCoV'ların dağılımı, HCoV-OC43 (%3,0), HCoV-HKU1(%1,3), HCoV-229E (%1,0), HCoV-NL63 (%0,3) şeklide görüldü. Eylül, ekim ve nisan aylarında HCoV vakalarında artış ile birlikte, genel olarak tüm mevsimlerde HCoV tespit edildi. Saptanan HCoV ve SARS-CoV-2'nin aylara göre dağılımı Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 9 : Aylara göre Parainfluenza virüs alt tipleri

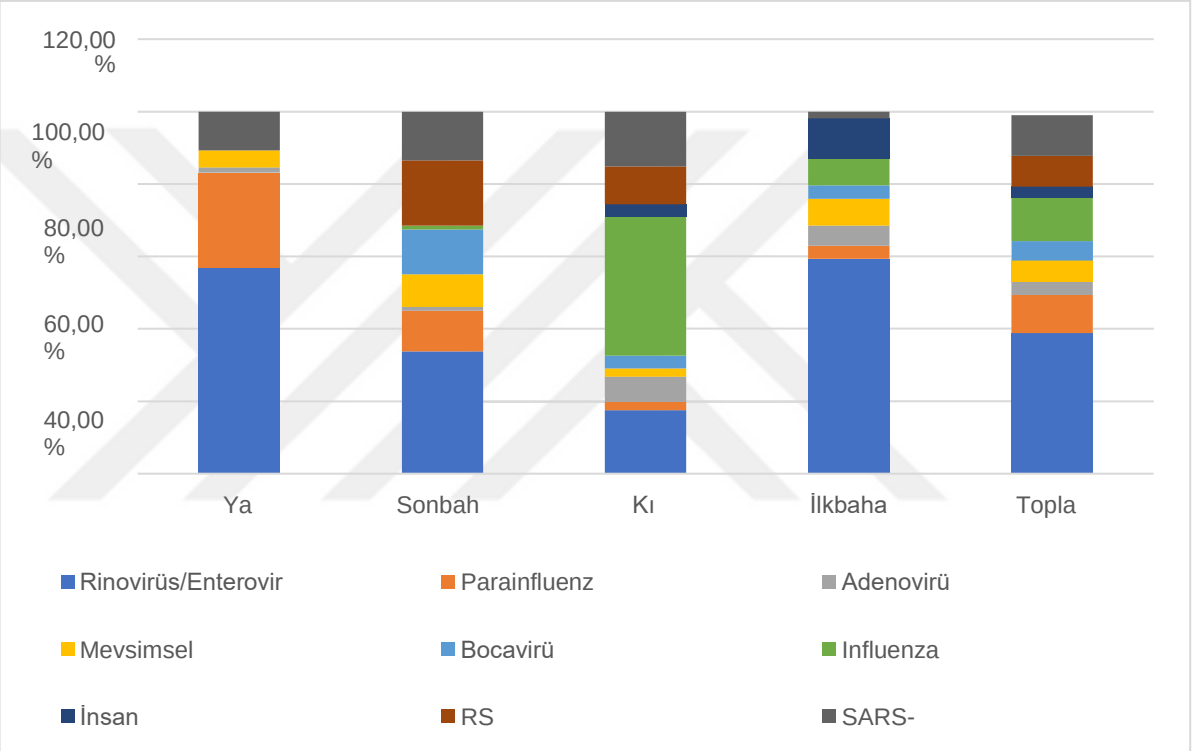


Şekil 10: Aylara göre HCoV alt tipleri ve SARS-CoV-2

4.2.6. Viral etkenlerin mevsimlere göre dağılımı

Bu çalışmada, kış mevsimi hariç tüm mevsimlerde RV/EV baskın iken (kış, %17,4; yaz, %56,9; sonbahar, %33,7; ilkbahar, %59,3), kış mevsiminde İnfluenza (%38,7)'nın öne geçtiği görüldü.

HPIV (%26,1) yaz mevsiminde, BV (%12,4) ve RSV (%18,0) sonbaharda, SARS-CoV-2 (%15,1) kış mevsiminde, RV/EV (%59,2) ve HMPV(%11,1) ilkbaharda en yüksek oranda saptandı (Şekil 11).



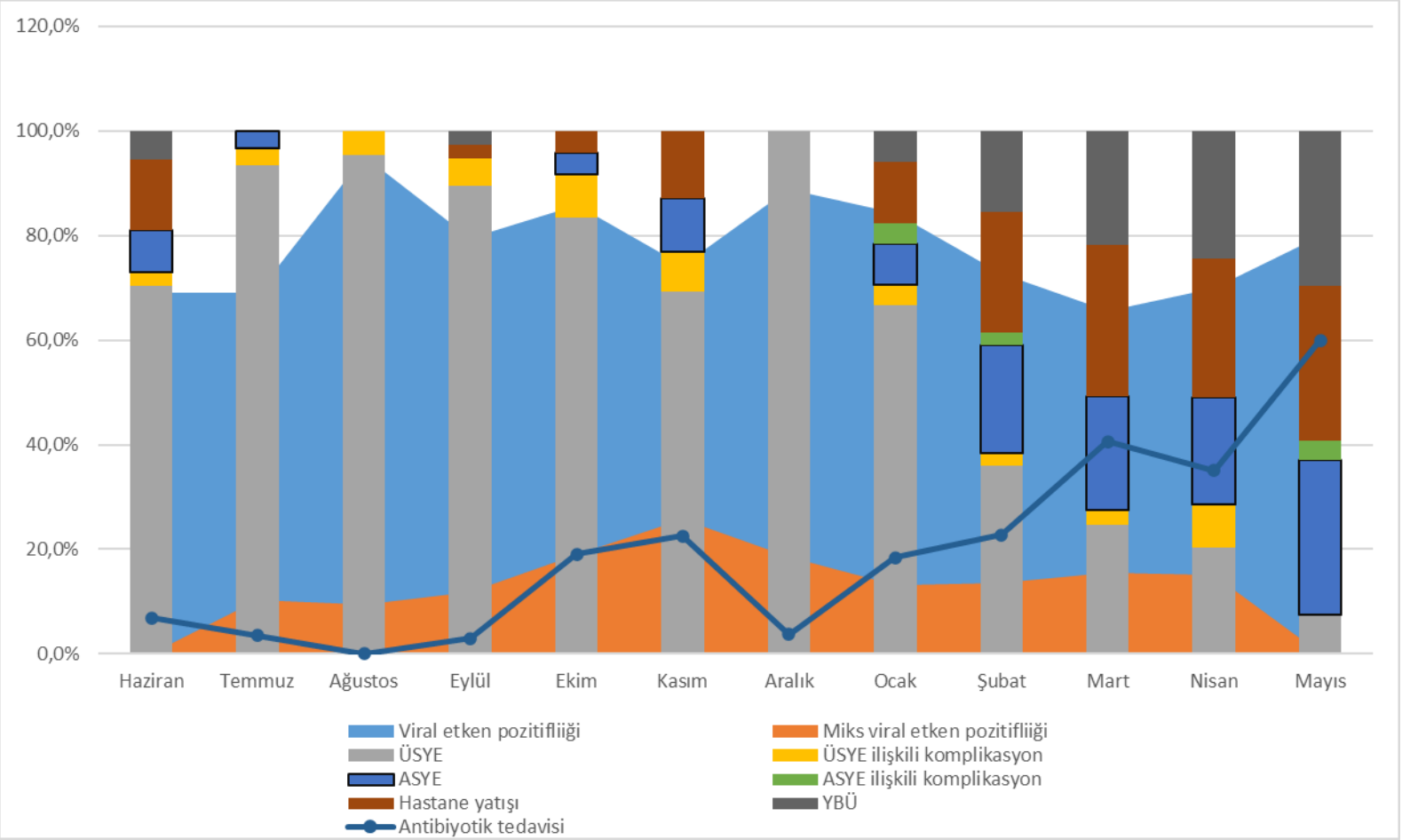
Şekil 11: Mevsimlere göre pozitif saptanan viral etkenlerin oranı

Çalışmamızda örneklerin %77,3'ünde viral etken saptandı. En fazla viral etken saptanan aylar ağustos (%95,2) ve aralık (%88,9) iken mart (%65,6) haziran (%69,0) ve temmuz (%69,0) en az viral etken saptanan aylar oldu.

Bu çalışmada çoklu viral enfeksiyon saptanma oranı %13,4 idi. En sık kasım (%25,8) ayında saptanırken çalışmanın başladığı haziran ve tamamlandığı mayıs aylarında hiç saptanmadı.

Çalışmamızın başladığı aylarda ÜSYE ağırlıktayken sonlandığı aylarda ASYE öne geçti. Hastane yatışı ve YBÜ izlem oranlarında ASYE kliniğindeki

artışa paralel olarak artış gösterildi. Antibiyotik kullanımının da çalışmanın son aylarında arttığı, ayrıca ekim ve kasımda da artış gösterdiği görülmektedir. Viral pozitiflik ve miks viral pozitiflik sıklıkları, klinik tablolar ve antibiyotik tedavisi alma oranlarının aylara göre değişimi Şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 12 : Aylara göre saptanan viral pozitiflik ve çoklu viral pozitiflik, klinik tablolar ve hastaların antibiyotik alma oranları

4.2.7. Viral etkenlerin ASE semptom ve klinik tablolar ile ilişkisi

ÜSYE semptomu gösteren 275 çocuğun, 94 (%34,2)' ü RV/EV, 33 (%12,0)'ü İnfluenza A, 32 (%11,6) 'si SARS-CoV-2 pozitif saptandı.

ASYE saptanan 54 hastanın ise, 25 (%46,3)' inde RV/EV, 5 (%9,3)'inde RSV ve Insan Metapnomovirus saptandı.

ÜSYE ilişkili komplikasyon saptanan 19 hastanın 6 (%31,6) 'sında Rinovirus/Enterovirus, 3 (%15,8) 'ünde HPIV3 saptanmıştır. İshal ilişkili dehidratasyon saptanan bir çocuk Coronavirus OC43, menenjit görülen bir çocuk ise RSV pozitifti . Bu hastaların 7 (%36,8)'si kronik hastalığa sahip iken, 12 (%63,2) 'si erkek, 9 (47,4) 'u 1-4, 9 (47,4)'u 5-11 yaş aralığıdaydı.

ASYE ilişkili komplikasyon saptanan 4 hasta bulunmaktaydı. ASYE sonrası pulmoner emboli geçiren bir çocukta RSV, atelaktezi gelişen bir çocukta İnsan Metapnomovirüsü saptandı. Bu hastaların 3 (%75,0)'ü kronik hastalığa sahip iken, 2 (%50,0)'si erkek, 2'si (%50,0) 1-4 yaş aralığındaydı.

RV /EV saptanma oranı solunum güçlüğü tarifleyen ve yüksek ateş görülmeyen çocuklarda artış gösterdi. İnfluenza A oranı ise ateş , baş ağrısı, boğaz ağrısı, kas ağrıları ve kusma ishal eşlik eden hastalarda daha yüksekti (Tablo 10).

Sadece İnfluenza A H3 saptanan ile yapılan değerlendirmede solunum güçlüğü (p=0,015) ve sesli soluk alıp verme (p=0,028) semptomlarının olmaması bu virüsle anlamlı bir ilişki gösterdi.

Tablo 12 : Rinovirüs/Enterovirüs ve İnfluenza A ile ilişkili semptom ve klinik tablolar

Değişken / Etken			Rinovirüs/ Enterovirüs			İnfluenza A		
			Pozitif (%)	Negatif (%)	p değeri	Pozitif (%)	Negatif (%)	p değeri
Semptomlar	Solunum güçlüğü	Var	31 (51,7)	29 (48,3)	0,006			
		Yok	83 (32,7)	171 (67,3)				
	Ateş	Var	58 (28,6)	145 (71,4)	<0,001	30 (14,8)	173 (85,2)	0,006
		Yok	56 (50,5)	55 (71,4)		5 (4,5)	106 (95,5)	
	Baş ağrısı	Var				19 (26,8)	52 (73,2)	<0,001
		Yok				15 (6,6)	178 (92,2)	
	Kusma/ ishal	Var				14 (21,2)	52 (78,8)	0,003
		Yok				21 (8,5)	227 (91,5)	
	Yatış	Var				0 (0,0)	68 (100,0)	0,007
		Yok				32 (13,0)	214 (87,0)	

SARS-CoV-2 saptanma oranı sesli soluk alıp verme semptomu tariflemeyenlerde artış gösterdi. SARS-CoV-2 pozitif bir çocuk ASYE kliniği gösterirken, hiçbir çocuk bu virüs pozitifliği sebebiyle yatırılmadı. HPIV

pozitifliği, baş ağrısı ve kas ağrılarının olmaması ile ilişkili bulundu. Bu virüse sahip tüm çocuklar ÜSYE kliniğine sahipti.

Tablo 13: SARS-CoV-2 ve Parainfluenza Virüs ile ilişkili semptom ve klinik tablolar

Değişken / Etken			SARS-CoV-2			Parainfluenza Virüsler		
			Pozitif (%)	Negatif (%)	p değeri	Pozitif (%)	Negatif (%)	p değeri
Semptomlar	Sesli soluk alıp verme	var	2 (3,0)	65 (97,0)	0,024			
		yok	31 (12,6)	216 (87,4)				
	Baş ağrısı	var				2 (2,8)	69 (97,2)	0,023
		yok				29 (11,9)	214 (88,1)	
	Kas ağrıları	var				0 (0,0)	33 (100,0)	0,044
		yok				31 (11,0)	250 (89,0)	
Klinik	ÜSYE	var				31 (11,3)	244 (88,7)	0,027
		yok				0 (0,0)	39 (100,0)	
	Yatış	var	2 (2,9)	66 (97,1)	0,021	2 (2,9)	66 (97,1)	0,030
		yok	31 (12,6)	215 (87,4)		19 (11,8)	234 (88,2)	

Öksürüğün olması (p=0,025) ve boğaz ağrısının tariflenmemesi (p=0,028) RSV enfeksiyonu ile ilişkili bulundu.

4.2.8. Viral etken pozitifliği ile ilişkili faktörlerin Regresyon İndirgenmiş Son Modeline göre değerlendirmesi

Viral etkenler ile anlamlı ilişki içerisinde bulunan faktörler dahil edilerek oluşturulan regresyon indirgenmiş son modeline göre risk artışı bulunan faktörler Tablo 14'de görülmektedir.

İnfluenza için, referans gruba göre okula devam etme 6 kat, annenin çalışıyor olması 2,2 kat risk artışı, RV/EV için son bir yıl içinde antibiyotik kullanmış olma durumu 1,7 kat risk artışı oluşturdu.

RSV için annenin sigara kullanması kullanmayanlara göre 3,9 kat risk artışına sebep olurken, yaşın artması koruyucu faktör olarak görülmektedir.

SARS-CoV-2 için erkek cinsiyet kız cinsiyete göre 2,5 kat artışa sebep oldu.

Tablo 14 : Viral etken pozitifliği ile ilişkili risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Özellik	P değeri	OR (%95 GA)
İnfluenza		
Okula devam etme durumu		
Evde bakılıyor		1(Ref)
Okul/Kreş/Anaokulu gidiyor	0,004	6,009(1,785-20,226)
Annenin mesleki durumu		
Çalışıyor	0,038	2,281(1,048-4,964)
Çalışmıyor		1(Ref)
Modele dahil edilen bağımsız değişkenler; yaş, okula devam etme durumu, annenin mesleki durumu		
Rinovirüs/Enterovirüs		
Son 1 yıl içinde antibiyotik kullanma durumu		
Kullandı	0,022	1,777(1,086-2,909)
Kullanmadı		1(Ref)
Modele dahil edilen bağımsız değişkenler; yaş, Son 1 yıl içinde antibiyotik kullanma durumu		

Respiratuvar Sinsityal Virüs		
Annenin sigara kullanma durumu		
Kullanıyor	0,002	3,979(1,631-9,705)
Kullanmıyor		1(Ref)
Yaş	0,015	0,831(0,717-0,964)
Modele dahil edilen bağımsız değişkenler; yaş, annenin sigara kullanma durumu, gece odada uyuyan kişi sayısı, aşırı kalabalık ev ortamı		
SARS-CoV-2		
Cinsiyet		
Erkek	0,039	2,502(1,049-1,136)
Kız		1(Ref)
Modele dahil edilen bağımsız değişkenler; yaş, cinsiyet		

Semptomlar için viral etkenler için tek değişkenli risk analizi yapıldığında; RV/EV pozitifliği ateş olmaması, İnfluenza pozitifliği ise ateş, baş ağrısı, kusma ishal semptomlarıyla artış gösterdi (Tablo 15).

Tablo 15 : Viral etken pozitifliği ile ilişkili semptomların tek risk değişkenli analizi

Rinovirüs		
Ateş	Var	0,393(0,243-0,635)
	Yok	1(Ref)
İnfluenza		
Ateş	Var	3,676 (1,384-9,767)
	Yok	1(Ref)
Baş ağrısı	Var	4,336(2,060-9,127)
	Yok	1(Ref)
Kusma-ishal	Var	2,910(1,388-6,102)
	Yok	1(Ref)
SARS-CoV-2		
Sesli soluk alıp verme	Var	1(Ref)
	Yok	4,664(1,087-20,015)

V. TARTIŞMA

Çocuklarda akut solunum yolu enfeksiyonları yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreden küresel bir halk sağlık sorunudur (2,3). Farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda çocuklarda ASE görülme sıklığında farklılıklar saptanmış olup, ABD'de, Birleşik Krallık ve Avrupa ülkelerinde hastaneye yatışların sırasıyla %25, %25 ve %13' ünün ASE nedeniyle olduğu bildirilmiştir (5,6). Gelişmekte olan ülkelerde ise tüm hasta konsültasyonlarının %30' u, pediatrik başvuruların %25' i ASE nedeniyledir (6). Bu hastalıkların ekonomik maliyetleri hem sağlık sistemi hem de aileler için oldukça yüksektir. Tedavinin doğrudan maliyetlerine ek olarak çocukların kaybedilen okul günleri ve anne-babaların iş gücü kaybından kaynaklanan dolaylı maliyetler de eklenmektedir (7,160).

Günümüzde, ASE tanısı için duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek moleküler testlerin geliştirilmesi virüslerin yanı sıra kültürü zor olan solunum yolu patojenlerinin de kısa sürede saptanmasının yolunu açmıştır (7). Ancak, yeterli donanıma sahip sağlık kuruluşlarına erişimin her zaman mümkün olmayan düşük gelirli ülkelerde ve kırsal bölgelerde ASE tanısı hala klinik belirtilere ve muayene bulgularına dayanır. Diğer taraftan ise erişkinlere kıyasla çocuklarda klinik belirtililerin spesifik olmaması, viral bakteriyel enfeksiyon ayırımını zorlaştırır ve gereksiz antibiyotik kullanımına neden olur (7,160). Bu nedenle, ASE'lerin bölgesel epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi, tedavi stratejilerinin doğru belirlenmesi ve çocuk sağlığını korumaya yönelik programlarının başarılı bir şekilde yürütülmesi için büyük önem taşır. Ayrıca, ASE' ye neden olan etken profilinin belirlenmesi, gereksiz antibiyotik kullanımının ve buna bağlı ekonomik kayıpların önlenmesinin yanı sıra çocuklarda aşılama stratejilerinin belirlenmesine de katkı sağlamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, SARS-CoV-2 pandemisini takiben akut solunum yolu enfeksiyonu şikayetleriyle hastanemiz çocuk acil servisine başvuran 1-15 yaş arası çocuklarda enfeksiyona neden olan patojenlerinin temporal

eğilimlerininin ve etkileşimlerinin araştırılması ve ASE ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesidir. Çalışma, yoğun pandemi kısıtlamalarının uygulandığı 01 Haziran 2021'de başlamış olup, kademeli normalleşme kapsamında yıl boyunca ve basamaklı olarak sınırlandırmaların kaldırıldığı 31 Mayıs 2022 tarihine kadar devam etmiştir. Çalışmanın son aylarında ise hastane gibi riskli alanlarda maske zorunluluğu haricindeki tüm pandemi kısıtlamaları kaldırılmıştır. Bu dönemde hastanemize 63318 çocuk hasta başvurmuş olup, bu başvuruların yarısı (%51,2) solunum sistemiyle ilişkili hastalıklar nedeniyle olmuştur.

Çalışma kapsamında, ASE semptomları ile acil servise başvuran çocuk hastaların %0,97 sine (314/32463) ulaşılmış olup, hastaların %82.8'de ÜSYE, %17.2'de ASYE semptomları saptanmıştır. Benzer olarak 2010 yılında Şahin A. ve ark'ın, çocuk yaş grubunda hastane başvuruları değerlendirildikleri bir çalışmada en sık başvuru nedeni ÜSYE olarak rapor edilirken, ASYE'nin altıncı sırada yer aldığı bildirilmiştir (161).

Çocuklarda ASE için çeşitli risk faktörleri tanımlanmış olup, yaş, çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarının insidansını, prevalansını, prognozunu ve ölüm oranını belirleyen en önemli faktörlerden biridir (7). Türkiye Sağlık İstatistikleri 2020 yılı verilerine göre 0-6 ve 7-14 yaş grubundaki çocukların son altı ay içerisinde geçirdikleri hastalıklar içerisinde sırasıyla her iki yaş grubunda %35,9 ve %29,4 oranı ile ÜSYE birinci sırada yer alırken, ASYE 0-6 yaş grubunda %28,7 oran ile ikinci sırada, 7-14 yaş grubunda ise %6,5 oran ile beşinci sırada yer almıştır. Küresel Hastalık Yükü (Global Burden of Diseases) 2016 raporunda beş yaşından küçük çocuklarda yılda tahmini 68,06 milyon ASYE (%95 GA 55.29–82.72) vakası ve 5 133 000 hastane başvurusu olduğu ve ASYE ilişkili ölümlerin 0-4 yaş grubunda, 5-14 yaş grubuna göre 15,6 - 16,1 kat arttığı bildirilmiştir (7,92). Bu çalışmada da 1- 4 yaş arası çocuklarda %27,1 olan ASYE sıklığı, 5-11 yaş aralığında %8,9, 12-15 yaş aralığında %4,3 olarak saptanmış olup, 1-4 yaş arası görülen ASYE sıklığındaki artışın anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Bununla birlikte, en yüksek ASYE görülme oranı bir yaşındaki çocuklarda saptanmış olup (%34,92), beş yaş altı çocuklarda, ASYE sıklığıyla birlikte ($p<0,001$),

hastane yatışları (p<0,001), yoğun bakım izlem oranları (p=0,002) ve YANKOT solunum desteği (p<0,001) anlamlı bir şekilde artış göstermiştir.

Sigara dumanı, solunum yollarının doğal koruyucu mekanizmalarını bozarak, özellikle küçük yaşlarda bronşit, bronşiyolit ve diğer alt solunum yolu enfeksiyonları riskini arttırmaktadır (93). Jones L ve ark, yaptıkları bir meta analiz çalışmasında, ASYE riskinin herhangi bir aile üyesinin sigara kullanımı ile 1,54 kat, her iki ebeveynin birlikte kullanımıyla 1,62 kat, babanın kullanımıyla 1,22 kat, annenin kullanımıyla ise 1,58 kat artış gösterdiği bildirilmiştir (93). Bizim çalışmamızda ise annelerin sigara kullanımı çocuklarda ASE ile ilişkisiz bulunmuş olup, babaları sigara kullanan çocuklarda daha sık ASYE kliniği geliştiği (p=0.020) ve bu çocukların son bir yıl içinde daha sık ASE geçirdikleri görülmüştür (p=0,035).

Anne sütü ile beslenmenin, doğal bağışıklığı destekleyerek çocukları çeşitli hastalıklardan koruduğu bilinmektedir (93,103,108). Bu çalışmada, anne sütü ile altı ay beslenmesini tamamlamamış çocukların son bir yıl içinde daha sık solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür (p=0.164). Çocuğun bakım kalitesini doğrudan etkileyerek ASE ve ishal gibi klinik tablolara yatkınlığı artıran bir faktör olarak bilinen annenim eğitim düzeyi de çalışmamızda değerlendirilmiştir ve eğitim almayan annelerin çocuklarında ASE sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (p=0.084) (93,108,162). Çalışmamızda, bir odada kalan kişi sayısının üç ve daha fazla olması ASE nedeniyle hospitalizasyonu arttıran bir faktör olarak saptanmıştır (p=0,009). Ancak, ev içi aşırı kalabalık' olarak ifade edilen risk faktörüyle ilişkili olmaması nedeniyle odada kalan kişi sayısının yaşa bağımlı bir sonuç olabileceği düşünülmüştür (1-4 yaş arası çocuklarda aynı odada uyuma oranı %68.4; p=0,109). Bu çalışmada, yaşın etkisini sınırlamak için maske kullanımı ve el hijyeni parametreleri sadece altı yaş ve üzeri çocuklarda sorgulanmış olup, maske kullanımının ASYE görülme sıklığını azalttığı görülmüştür (p=0.007). Benzer şekilde, Hindistan'da pandemi öncesi 2018-2020 yılları arası çocuklarda yapılan bir çalışmada maske kullanımınının olmaması ASYE oranlarında

artış ile ilişkilendirilmiş ve çocuklarda maske kullanımının yaygınlaşmasına yönelik önerilerde bulunulmuştur (163).

ASE etiyolojisinde çeşitli bakteriler ve virüsler tanımlanmıştır (8). Ancak çocuklarda ASE'lerin %90 gibi büyük bir kısmı viral kökenlidir (8). Bu çalışmada, çocukların %77,3 (243/314)'ünde viral etken saptanmış olup, bu oran genel literatürde viral ASE'lerde %35 ile %95 arasında bildirilen etken saptama oranları ile uyumlu bulunmuştur (164). Daha eski çalışmalarda gelişmekte olan ülkelerde %14-48 gibi daha düşük virüs saptama oranları bildirilmiş olsa da günümüzde tanısal mikrobiyolojideki gelişmelerle birlikte hem gelişmekte olan hem de sanayileşmiş ülkelerde yüksek saptama oranları rapor edilmektedir (165,166). Tanzania'da, ASE semptomlu 1-59 ay arası 339 çocuğun %46'sında viral etken saptanırken, Laos Demografik Cumhuriyeti'nde ASE semptomlu on yaş altı çocuklarda %72'inde, Hollanda'da yapılan retrospektif bir çalışmada ise %73'ünde pozitiflik bildirilmiştir (167, 168). Saptama oranlarındaki farklılıkların çalışma grubunun ve kullanılan testlerin özelliklerinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Türkiye'de yapılan çalışmalarda solunum virüslerinin pozitiflik oranları, ÜSYE olan çocuklarda %29,8, ASYE olan çocuklarda ise %34,4-67,8 arasında değişmektedir (165). Ülkemizde, 2006-2017 yıllara arasında solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile bir üniversite hastanesinin çocuk acil servisine başvuran 309 çocuğun klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların 129' u ÜSYE (%41) ve 180' i ise ASYE (%59) tanısı almış olup, ASYE tanısı alan hastalarda viral etken pozitifliğinin (%73), ÜSYE (%50) göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (127). Bu çalışmada, viral etken pozitifliği ÜSYE kliniği ile başvuran çocuklarda %68,5 iken, ASYE kliniği ile başvuran çocuklarda %79,2 olarak saptanmış, viral etken pozitifliği ile klinik arasında bir ilişki görülmemiştir.

Çocuklarda viral solunum yolu etkenlerinin tespitine yönelik yapılan çalışmalarda hastaların kliniği belirleyici özellik taşır (8). Sadece ÜSYE kliniğine sahip çocukların dahil edildiği çalışmalarda en sık saptanan etkenler

RV ve İnfluenza A olarak saptanırken, ASYE kliniğine sahip çocukların dahil edildiği çalışmalarda RV ve RSV'nin ön planda olduğu görülmektedir (169 - 171). Çalışmamıza, ilgili literatürle uyumlu olarak ÜSYE'de en sık saptan etkenler RV (%34,2) ve İnfluenza A (%12,0) olmuştur. ASYE kliniğine sahip çocuklarda ise yaklaşık yarısında RV/EV (%45,5) en sık saptanmış olup, onu RSV (%9,1) ve HMPV (%9,1) takip etmiştir.

Pandemi öncesi 2010-2019 yılları arası farklı ülkelerde ASE etiyolojisinin araştırıldığı çalışmalarda çocuklarda en sık saptanan etkenlerin RV, RSV veya İnfluenza virüsleri olarak değişiklik gösterdiği görülmektedir (172, 173). Ancak, SARS-CoV-2'nin ortaya çıkması ve çeşitli ülkelerde hızla yayılmasının ardından ve bulaşı önlemeye yönelik uygulamaların başlaması solunum yolu enfeksiyonuna neden olan çok sayıda enfeksiyonun paternini etkilediği bildirilmiştir (172). ABD'nin Houston eyaletinde yayımlanan bir raporda, Mart 2020'de yürürlüğe giren bölgesel pandemi kısıtlamaları ile birlikte ASE'lerin viral etyolojisinin önemli ölçüde etkilendiği ve özellikle İnfluenza, RSV, RV/EV, HPIV ve HCoV'un saptanma sıklığında büyük ölçüde düşüş olduğu belirtilmiştir (172). Mart 2021'de maske kısıtlamasının kaldırılması ile birlikte, viral etkenlerin tekrar dolaşıma geçtikleri, PIV ve HCoV'da bilinen mevsimsel paternin dışında dolaşım gözlendiği rapor edilmiştir (172). Ayrıca RV/EV'lerin kısıtlamalarda sirkülasyonunda düşüşle birlikte saptanmaya devam ettiği ve kısıtlamaların kaldırılması ile birlikte tekrar yoğunluğunda artış gözlendiği bildirilmiştir (172). ABD'de saptanan viral patojenlerin günlük olarak yayımlandığı bir platformda da pandemi kısıtlamalarının olduğu dönemde HPIV, RSV, İnfluenza, HMPV gibi virüslerinin saptanma yüzdesinin %0,5'in altında kaldığı, kısıtlamaların kaldırılması ile bu etkenlerin saptanma sıklıklarının arttığı rapor edilmiştir. RV/EV prevalansı ise kısıtlama döneminde, normal prevalansının yaklaşık üçte birine düşmüştür (173).

Ülkemizde ilk SARS-CoV-2 vakasının görüldüğü tarihten on beş ay sonra başlayan ve bir yıl boyunca devam etmiş olan bu çalışmada, en sık saptanan etkenler RV/ EV (%36,3) ve İnfluenza A (%11,2) olmuştur. Bu etkenlerin saptanma oranları pandemi öncesi farklı ülkelerden bildirilen oranlara

benzerlik göstermiştir. Laos Demografik Cumhuriyeti'nde 2014-2015 yılları arasında 10 yaş altı çocukların dahil edildiği bir çalışmada en sık saptanan etkenler RV (%29,9) ve İnfluenza A (%12,1) olmuştur (168). Benzer şekilde, Çin'de 2018 yılında 1ay -15 yaş çocuklarda RV (%17,36) ve İnfuenza A (%5,96)'nın en sık saptandıkları rapor edilmiştir (174). Hollanda'da ise hastaneye başvuran on sekiz yaş altı çocuklarda RSV (%14,3) ve RV (%13,7) en sık saptanmıştır. (175). Ülkemizde de aynı yaş grubunda RV (%32) ve RSV (%22,3) en çok saptanan etkenler olarak bildirilmiştir (170). Etken spektrumunda ve saptama oranlarındaki farklılıklar çalışma grubunun demografik ve klinik özelliklerinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada, ev içi sigara maruziyeti olan çocuklarda viral etken pozitifliğinin artmış olduğu görülmüştür. Sigara dumanı maruziyeti çocuklarda ASE sıklığını ve şiddetini arttıran bir faktör olarak bilinmekle birlikte viral izolasyon sıklığını arttırdığına dair bir kanıt bulunmamıştır. Bu sonucun ileri çalışmalarla desteklenmesi gereklidir (176,177).

Bu çalışmada, SARS-CoV-2 %10,5 oran ile en sık saptanan üç etkenden biri olmuştur. Güney Afrika'da, Aralık 2020 ve Ağustos 2021 tarihleri arasında SARS-CoV-2 atak hızının yüksek olduğu dönemlerde ASE şikayetleriyle başvuran çocukların dahil edildiği bir çalışmada SARS-CoV-2 (%23,3), RV ve RSV'den sonra en sık saptanan etken olarak bildirilmiştir (171). Aynı dönemlerde, Fransa'da ASE semptomları ile çocuk acil servise başvuran 15 yaş altı çocuklarda RV (%39,5) ve RSV (%29,1) en sık etkenler olarak bildirilirken, SARS-CoV-2 çocukların % 7,5'inde tespit edilmiştir (178). Fransa'da omikrondan önce SARS-CoV-2'nin çocuklardaki genel prevalansı %1,7-3,5 arasında iken omikronun dolaşıma geçmesinden bir aylık bir süreçte prevalans %7,5'e yükseldiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, SARS-CoV-2'nin ülkemizde delta varyantının hakim olduğu Ağustos 2021'de ve omikron varyantının hakim olduğu Şubat 2022'de pik yaptığı görülmüştür. Saptama oranlarındaki farklılıklar, çalışmaların yapıldığı ülkelerdeki virüs atak hızına ve çalışma dönemlerinde sirkülasyonda olan baskın varyantlardan kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Bu bulgular, gelecekte SARS-CoV-

2’nin çocuklarda ASE etkenlerinin arasında yerini alacağı konusundaki tahminleri doğrulamaktadır (171).

Amerika Center for Disease Control (CDC), Nisan 2020’de yayınladığı raporda, 12 Şubat-2 Nisan 2020 arasındaki 149 082 COVID-19 konfirme hastanın 2572 (%1,7)’sinin 18 yaş altı çocuk hastalar olduğunu ve bu hastaların ortanca yaşının 11, %32’sinin 15-17 yaş arasında, %15’inin bir yaşından küçük çocukların olduğu bildirilmiştir (179). Bu çalışmada, SARS-CoV-2 pozitif çocukların yaşlarının medyan değerinin diğer virüslere göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Benzer olarak, Irfan ve ark.’ın yaptıkları meta analiz çalışmasında SARS-CoV-2 duyarlılığının 10-19 yaş arasında arttığı raporlanmıştır (180).

ABD’de on dokuz yaş altı popülasyonda yapılan toplum temelli bir taramada, pozitiflik oranlarının iki cinsiyette benzer olduğu, ancak kötü klinik gidişin erkek cinsiyetle ilişkili olduğu bildirilmiştir (181). Tüm yaş gruplarının dahil edildiği toplum taramalarının değerlendirildiği bir meta analizde, kadın ve erkek cinsiyette SARS-CoV-2 pozitiflik oranları benzer bulunmuş olup, erkek cinsiyette hastane yatışlarının ve YBÜ gereksiniminin artmış olduğu, çocuk yaş grubunda ise erkeklerde daha yüksek sıklıkta MİS-C geliştiği bildirilmiştir (182). Bu çalışmada, SARS-CoV-2 pozitifliği erkek cinsiyetle ilişkili bulunmuş olup, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde erkek cinsiyette SARS-CoV-2 riskinin 2,545 (%95 GA; 1,049 – 1,136) kat arttığı saptanmıştır (p=0,034).

Çalışmamızda SARS-CoV-2 pozitif hastalarda en sık görülen klinik bulgular, ateş (%78,8; 26/33), öksürük (%75,8; 25/33) ve halsizlik (%57,6;19/33) ’tir. ASYE kliniği iki hastada görülmüş olup (%6), sesli soluk alıp verme semptomunun olmaması SARS-CoV-2 pozitifliğiyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermiştir (p=0,024). Bu sonuçlar, çocuklarda SARS-CoV-2’nin sıklıkla hafif orta ağır şiddette hastalık oluşturduğunu bildiren mevcut literatürle uyumlu bulunmuştur.

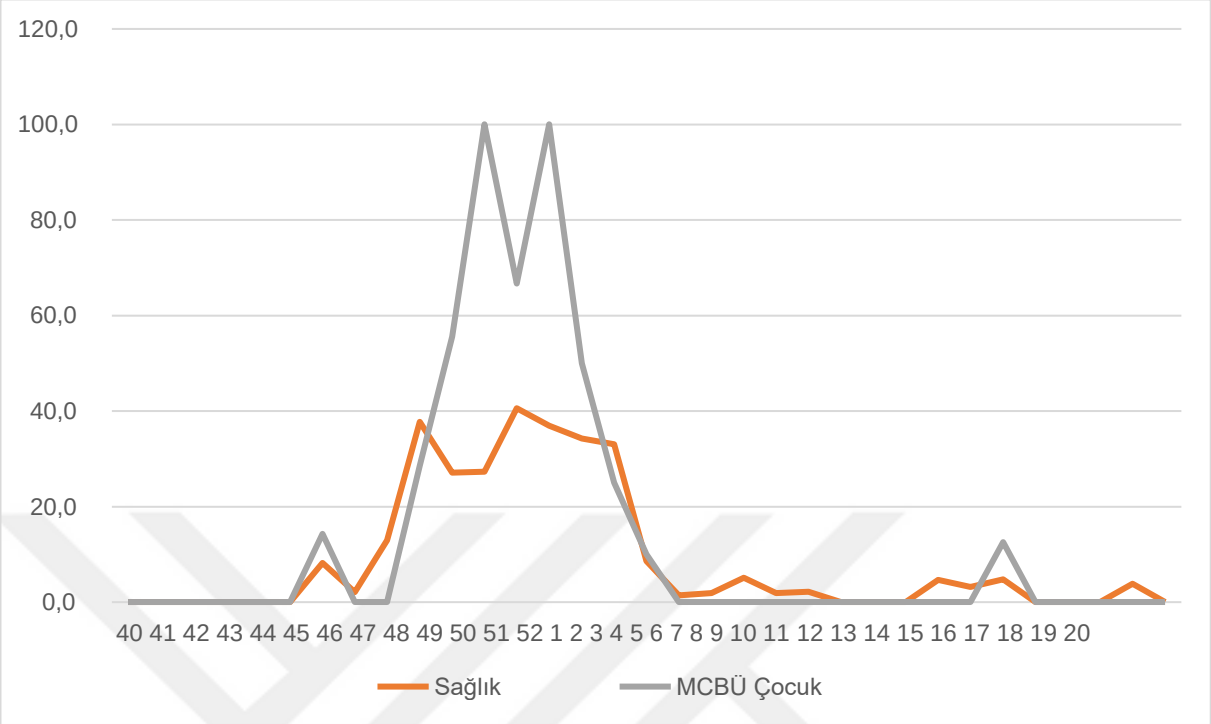
SARS-CoV-2 semptomatik hastaların dahil edildiği çalışmalarda viral koenfeksiyon sıklığının diğer viral patojenlere oranla daha yüksek olduğu

raporlanmıştır (183,184). ABD'de bir sağlık kuruluşunun polikliniklerine başvuran SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan çocuk ve erişkin hastalarda viral koenfeksiyon oranı %26,7 iken, hastanede yatan çocuk hastalarda bu oran %33,9 olarak bildirilmiştir (183,184). Bu çalışmada, SARS-CoV-2 pozitif hastaların %33,3'ünde (11/33) viral koenfeksiyon tespit edilmiş olup, çalışmamızdaki toplam viral koenfeksiyon oranının (%13,4) üstünde bulunmuştur (p<0,001). Ayrıca, tek değişkenli risk analizinde, SARS-CoV-2'de koenfeksiyon riskinin diğer virüslere kıyasla arttığı tespit edilmiştir (%95 GA, OR: 6,774, 4,895-9,736). SARS-CoV-2 ile birlikte koenfeksiyon saptanan hastaların medyan yaş değeri 3, saptanmayanların medyan değeri ise 7 olarak saptanmıştır. Benzer olarak, Wanga ve ark.'ın çalışmasında, SARS-CoV-2 pozitif hastalarda viral koenfeksiyon oranının beş yaş altı çocuklarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve bu hastaların daha fazla oksijen desteğine ihtiyaç duyduklarını bildirmiştir (184). Çocuklarda SARS-CoV-2 koenfeksiyonların klinik önemi, hastaların ve eşlik eden virüsün özellikleri ışığında ileri çalışmalarla desteklenmelidir.

İnfluenza virüsü, SARS-CoV-2 pandemisi kapsamında alınan önlemlerle 2020-2021 sezonunda, prevalansı önemli ölçüde azalan etkenlerden biri olmuştur (185). ABD'de yayımlanan bir raporda, İnfluenza virüslerin pandemi dönemi önlemlerinin alındığı 2020-2021 sezonunda tüm viral pozitifliklerin % 0,2' sinden azında saptandığı bildirilmiştir (186). Ülkemizde, Sentinal Grip Benzeri Hastalık Sürveyans raporuna göre, Eylül 2020 ve Ağustos 2021 arası 1045 numune toplanmış, bunların sadece 1'inde (%0,1) İnfluenza virüsü (İnfluenza B) tespit edilmiştir (190). İnfluenza vakalarında görülen bir yıllık düşüşün ardından toplumsal bağışıklık düzeyinin azalmış olacağı ve bununla ilişkili olarak 2021-2022 yılında İnfluenza virüsünün erken ve şiddetli bir salgına yol açacağına yönelik tahmin raporları yayınlanmıştır (187, 188). CDC tarafından yayınlanan güncel raporda, 2021 -2022'de İnfluenza yükünün, bir önceki yıl tahmin edilen değerlerin altında kaldığı, ancak 8 000 000 – 13 000 000 vakadan sorumlu bir mevsimsel epidemiye yol açtığı bildirilmiştir (188). Çin'de çocuk hastaların dahil edildiği bir çalışmada 2019 yılında %35,2 olarak bildirilen İnfluenza A saptanma oranı, 2020'de pandemi

önlemlerinin etkisiyle %16,3' e gerilemiş, 2021 yılında ise %30,1 olarak bildilmiştir (189). Ülkemiz Sentinal Grip Benzeri Hastalık Sürveyansı raporuna göre, Ekim 2021 ve Temmuz 2022 arasında 1661 numune çalışılmış, bunların %14,3'ünde İnfluenza tespit edilmiştir (190). İnfluenza B sadece 1 hastada tespit edilirken, saptanan tüm İnfluenza A virüslerinin İnfluenza A H3N2 olduğu bildirilmiştir (190). Çalışmamızda, ilk İnfluenza vakası kasımda saptanmış olup, aralık (59,3) ve ocakta (44,7) pik yapmıştır. Şubat ve martta hiç tespit edilmezken, nisanda (%5) tek bir vaka görülmüştür. Kasım, aralık ve ocak aylarında tespit edilen İnfluenza A vakalarının %94,3'ü İnfluenza A H3 olarak saptanırken, İnfluenza B tespit edilmemiştir. Bu çalışmada elde edilen haftalık İnfluenza verileri, Sentinal Grip Benzeri Hastalık Sürveyans raporu haftalık verilerine benzerlik göstermiştir (190). İlk vaka 2021'in 46. haftasında görülmüştür, vaka sayılarında 2021 yılı 49. – 2022 yılı 4. haftaları arası 8 hafta süren bir pik gözlenmiştir (Şekil 5) (190).

Kanada'da yayımlanan İnfluenza sürveyansı ara raporuna göre, 2021-2022 ilk İnfluenza vakası eylül ayında tespit edilmiş olup, aralık ayına kadar yavaş bir artış gösterdiği gözlemlenmiştir (191). SARS-CoV-2 omikron varyantının ortaya çıkmasıyla birlikte, Kanada'da pandemi kapsamında koruma önlemleri tekrar yoğunlaştırılmış ve İnfluenza vakalarında düşüş yaşanmıştır (191). Tespit edilen suşların %75,3'ünün İnfluenza A ve bunların çoğunun H3N2 (%96,5) olduğu raporlanmıştır (191).



Şekil 13 : Haftalık İnfluenza A saptanma yüzdelerinin Sağlık Bakanlığı Sentinal Grip Benzeri Hastalık Sürveyans çalışması verileri ile karşılaştırılması (190)

Bu çalışmada, İnfluenza virüs pozitif saptanan çocukların medyan yaş değeri 8 olup, tespit edilen viral etkenler arasında medyan yaş değeri en yüksek virüs olduğu görülmüştür. Ayrıca saptanma sıklığı beş yaş altı çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş göstermiştir (p<0,001). Almanya'da yapılan bir çalışma İnfluenza atak hızının 11-17 yaş arası çocuklarda daha yüksek olduğunu bildirirken, İsveç'te yapılan başka bir çalışmada İnfluenza saptanma sıklığı okul çağı çocuklarında artış göstermiştir (192 - 194). Bu bulgular, okul çağı çocuklarının İnfluenza salgınında kilit öneme sahip olduğunu desteklemektedir.

Pek çok bulaşıcı hastalıkta olduğu gibi, İnfluenza bulaşının da okullarda öğrenciler arasında fiziksel temas ve sosyal aktiviteler ile kolaylaştığı bildirilmektedir (195-197). Bu çalışmada, İnfluenza virüsü okula giden ve okul öncesi kuruluşta bakım alan çocuklarda, almayanlara göre, (<0,001) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha sık tespit edilmiş olup, yapılan çok

değişkenli lojistik regresyon analizinde, okul/ okulöncesi bir kuruma devam ediyor olmanın İnfluenza saptanma riskini 6,009 kat (%95 GA; 1,785-20,226) arttırdığı gözlenmiştir. Yaşı standardize etmek için sadece altı yaş ve daha küçük çocukların dahil edildiği analizde ise okul öncesi kuruma devam edenlerde İnfluenza saptanma sıklığının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (n=154)(<0,001). Bu bulgular, okul/anaokulu/kreş gibi bakım kurumlarında çalışanlara ve bu kurumlara devam eden çocuklara yıllık İnfluenza aşılarının uygulanmasının önemini desteklemektedir (198).

Bu çalışmada, annenin çalışıyor olması, İnfluenza saptanma sıklığını arttıran bir faktör olarak tespit edilmiştir (p<0,001) ve çok değişkenli analizde 2,281 kat (%95 GA: 1,048-4,964) risk artışı ile ilişkili bulunmuştur. Benzer olarak, Moğolistan'da İnfluenza ile ilgili yapılan toplum temelli bir çalışmada, anaokulu ve kreşlerin salgında önemli rol oynadıkları ve çalışan ebeveynlerin İnfluenza bulaşında önemli taşıyıcılar olduğu vurgulanmıştır (199). Bu sonuçlar, çalışan ebeveynlerin aşılanması ve maske kullanımı gibi koruyucu önlemlere daha fazla uyum göstermeleri gerektiğini desteklemektedir.

CDC tarafından çocuklarda tanımlanan İnfluenza semptomları çalışmaya dahil edilen çocuklarda saptanmış olup, ateş (p=0,006), baş ağrısı (p<0,001) ve kusma/ishal (p=0,003) İnfluenza ile ilişkili bulunmuştur (33). Yapılan tek değişkenli tahmini risk analizinde ise, ateşin 3,676 kat (%95 GA; 1,384-9,767), baş ağrısının 4,336 kat (%95 GA; 2,060-9,127) ve kusma / ishalin 2,910 kat (%95 GA; 1,087-20,015) İnfluenza olasılığını arttırdığı saptanmıştır. Benzer olarak, İran'da bir çocuk hastanesinde 1468 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada, ateş, boğaz ağrısı, kas eklem ağrıları ve burun akıntısı İnfluenza pozitifliği ile istatistiksel ilişki göstermiştir (200). Bangladeş'te yapılan bir çalışmada ise İnfluenza ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösteren tek semptom ateş olmuştur (201) .

İnfluenza çocuklarda çoğunlukla iyi bir klinik gidiş ile ilişkilendirilse de, 2017 yılında Dünya genelinde, beş yaş altı çocuklarda 2 224 000 İnfluenza ilişkili ASYE olduğu bildirilmiştir (%95 GA; 738 000- 5 979 000) (202). Finlandiya'da bir çocuk hastanesinde on altı yaşından küçük çocukların dahil

edildiği bir retrospektif çalışmada ise İnfluenza 'ya bağlı ASYE görülme oranının %14 olduğu, bunların %66'sının üç yaşından küçük çocuklar olduğu rapor edilmiştir (203). Bizim çalışmamızda ise İnfluenza kaynaklı ASYE, %5,7 gibi daha düşük oranda saptanmış olup, iki hastada moleküler alt tiplendirilmede H3 ve H1 harici İnfluenza A tespit edilmiştir. Ancak sayının az olması nedeniyle yorum yapılamamıştır. Bölgemizdeki çocuk İnfluenza olgularının epidemiyolojisini ve alt tiplerinin belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmada, solunum yolu örneklerinde RV/EV %39.2 oran ile kış hariç tüm mevsimlerde en sık saptanan etken olmuştur. Ekimde başlayan İnfluenza A salgını ile birlikte sonbahar ve kış aylarında RV düşüş göstermiş olsa da yıl boyunca varlığını sürdürmüştür. Benzer olarak, Fransa'da Şubat 2021-Ocak 2022 tarihleri arası çocuk acil servise başvuran 3517 çocuğu kapsayan bir çalışmada RV (%39,5)'nin en sık saptanan etken olduğu ve İnfluenza A'nın ortaya çıkmasıyla RV/EV prevalansının düştüğü bildirilmiştir. (178). Bu bulgu, literatürde bildirilen İnfluenza ve RV arasındaki ters korelasyon ilişkisini desteklemiştir.

Çalışmamızda, RV okulların kapalı olduğu 2021 yılı yaz döneminde çocuklarda en sık saptanan etken olmaya devam etmiştir ve okulların açılması artışını tetiklememiştir. Finlandiya'da okulların açılması ile RV sıklığı değişmediği bildirilirken (137), Birleşik Krallık'ta okulların açılması ile RV prevalansının arttığı gözlenmiştir (204). ABD'de 1998-2001 yılları arası bir yaş altı çocuklar ile yapılan kohort çalışmasında, RV enfeksiyonlarının sonbahar ve ilkbaharda, İsveç'te 2006-2009 yılı arasında tüm yaş gruplarının dahil edildiği başka bir çalışmada ise erken sonbahar aylarında pik yaptığı bildirilmiştir (205, 206). RV'de görülen mevsimsel özellikler ülkelerin coğrafik konumu ve iklim özellikleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda RV pozitif hastaların %21,9' unda ASYE kliniği görülmüş olup, bu hastaların yarısını iki yaş altındaki çocuklar oluşturmuştur. Benzer olarak, Çin'de RV ilişkili ASYE oranının yaşamın ilk iki yılındaki çocuklarda %86,7 olduğu bildirilmiştir (207). Bu çalışmada, ASYE görülme oranı

ilkbaharda (%59,4; 19/32) en yüksek saptanmıştır. Benzer olarak, pandemi öncesi Meksika'da yapılan bir çalışmada, RV pozitifliği ÜSYE'li çocukların %17,5' inde, ASYE'li çocukların %24,8'inde tespit edilmiş olup, ASYE ve hospitalizasyon oranlarının ilkbahar mevsiminde en yüksek olduğu bildirilmiştir (208). ABD' de ise 2012'de erişkin hastaların da dahil edildiği bir çalışmada RV enfeksiyonlarında kötü klinik gidiş kış mevsimi ile ilişkilendirilmiştir (209). Erişkin hastaların da dahil edilmiş olması bu farklılığın sebebi olabileceği düşünülmüştür.

Çocuklarda RV enfeksiyonlarının başlıca klinik bulguları öksürük, burun akıntısı ve boğaz ağrısıdır (208,210). Ateş görülme sıklığı çalışmalarda farklılık gösterirken, bazı çalışmalarda solunum güçlüğünün sık görülen semptomlar arasında bildirilmiştir (210). Çalışmamızda RV/EV pozitifliği saptanan hastalarda en sık görülen semptomlar öksürük (93/114; %81,6) ve burun akıntısı (76/114; %66,7) olarak tespit edilirken, ateş tanımlanmayan çocuklarda RV/EV pozitifliği anlamlı olarak artış göstermiştir ($p<0,001$). Solunum güçlüğü çalışmaya dahil edilen hastaların %27.1'de tespit edilmiş olup, bu semptomun varlığı RV/EV pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,006$). Peru'da ise 2010 yılında 17 yaş altı çocukların dahil edildiği bir çalışmada RV ilişkili ASE'de solunum sıkıntısı (%61,44), öksürük ve ateş ile birlikte en sık görülen bulgulardan biri olarak bildirilmiştir (210).

Enfekte yüzeylerden alınan viral partiküllerin eller aracılığı ile mukozalara taşınması, mikroorganizmalar için bilinen en önemli bulaş yollarından biridir (121). Çalışmamızda el temizleme alışkanlığı orta ve altı olarak değerlendirilen çocuklarda RV sıklığı artmış olarak tespit edilmiştir (<0,001). Bu bulgu, çocuklarda el hijyeninin önemini gösteren bir bulgu olup, çocuklarda el yıkama alışkanlığının kazandırılmasının önemini desteklemektedir. Pandemi önlemleri ile pek çok solunum virüsünün aksine dolaşımda bulunmaya devam eden RV'lerin, zarfsız virüsler olup, yüzeylerde diğer virüslere göre çok daha uzun süre canlı kalabilmeleri, özellikle bu virüsün el hijyeni ile ilişki göstermesini açıklayabilir.

RSV, pandemi kapsamında alınan önlemlerle, birlikte 2020-2021 sezonunda İnfluenza virüs ile birlikte prevalansı önemli ölçüde azalan etkenlerden biri olmuştur (137). Bir yıllık toplumsal bağışıklığın sağlanamamış olması nedeniyle önlemlerin kaldırıldığı ve RSV'nin dolaşıma geçtiği ilk yılda, mevsimsel patern ve karakteristik özelliklerinde değişiklikler olabileceği öngörüler doğrultusunda, İngiltere'de RSV aktivasyon süresinin uzadığı, Avusturalya ve Fransa'da ise özellikle yaz mevsiminde bilinen dolaşım paterninin haricinde piklerin görüldüğü bildirilmiştir (211-203). Pandemi öncesi, Ürdün'de RSV'nin ocak-mart ayları arasında (214) Çin'de ise kasım-mayıs ayları arasında aktivite gösterdiği bildirilmişti (215). Çalışmamızda, ekim itibarıyla RSV enfeksiyonlarında yükseliş başlamış, kasımda en yüksek seviyeye ulaşmış, mart ayı itibariyle vaka sayısı sıfırlanmıştır. Toplam beş aylık RSV aktivasyon süresi pandemi öncesi RSV mevsimselliğine benzerlik göstermiştir (214,215).

Finlandiya'da yapılan bir çalışmada, RSV insidansı üç yaş altı çocuklarda 177-373 vaka /1000 kişi, 3-6 yaş arası çocuklarda 61-173 vaka /1000 kişi, 6-13 yaş arası çocuklarda ise 7-84 vaka / 1000 kişi olarak kaydedilmiştir (216). Washington'da yayınlanan bir raporda, bir yaşındaki çocuklarda 184,4 olan RSV insidansının, yaş artıkça (2-4 yaş arası çocuklarda 110,9, 5-9 yaş arasında 31,4, 10-17 yaş arası 10,3) azalan bir seyir gösterdiği bildirilmiştir (217). Çalışmamızda da 1-4 yaş aralığındaki çocuklarda RSV sıklığının daha yüksek olduğu (p=0,048), çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise yaşın artması RSV açısından koruyucu olduğu saptanmıştır (OR: 0,831 %95 GA, 0,717-0,964).

Pandemi önlemlerinin kaldırılması ile RSV'nin aktive olduğu ilk yıl bildirilen diğer bir önemli değişiklik, RSV enfekte çocuklarda medyan yaş değerinde görülen artıştır (218,219). Avustralya'da yayımlanan bir raporda, çocuklarda 2012-2019 yıllarında 7,3-12,5 ay olan olan RSV medyan yaş değerinin, 2020-2021 sezonunda 18,4 aya yükseldiği bildirilmiştir (218). Fransa'da ise pandemi sonrası RSV'nin üç aydan küçük çocuklarda saptanma oranının düşerek daha büyük yaştaki çocuklarda arttığı bildirilmiştir (219). Bu çalışmada, RSV pozitif çocukların medyan yaş değeri 3 olup, pandemi öncesi

çalışmalara göre daha yüksek saptanmıştır. Ancak, çalışmamıza bir yaşın altındaki çocukların dahil edilmemiş olması nedeniyle bu sonucun pandemi ile ilişkilendirilmesinin uygun olmadığı düşünülmüştür.

Bu çalışmada RSV pozitif çocukların sadece %20'sinde (5/25) ASYE görülmüş olup, RSV'nin çocuklarda sıklıkla ÜSYE kliniğine neden olduğu bilgisini desteklemektedir (25).

Sigara dumanı maruziyetinin, çocuklarda RSV sıklığını arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (220 223). Shi T ve ark., ev içi sigara içmenin RSV ilişkili ASYE riskini 1,40 kat arttırdığını bildirirken, başka çalışmada sigara maruziyetinin çocuklarda RSV riskini ve RSV ilişkili hastalık şiddetini arttırdığı bildirilmiştir (224,225). Bu çalışmada da , annenin sigara kullanıyor olması çocuklarda RSV riskinin 3,979 kat arttırdığı (OR: 3,979 , %95 GA 1,631-9,705) tespit edilmiştir (p=0,013). Sigara kullanımına bağlı RSV sıklığını ve ileri dönem etkileri önlemeye yönelik bölgemizde anneleri kapsayan eğitimlerin verilmesi, sigara bırakma programlarının oluşturulması ve yaygınlaştırılması gerektiği düşünülmüştür.

Bir hane veya bir odanın içinde yaşayan kişi sayısının fazla olması ile RSV enfeksiyonlarının sıklığının arttığı çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak, çalışmamızda anketlerden elde edilen verilere göre "ev içi aşırı kalabalık" tanımına uyan evlerde yaşayan çocuklarda RSV saptanma sıklığı daha yüksek saptanmıştır (p=0,048) (226,227). Çalışmamızda, ev içi aşırı kalabalığın RSV ilişkili hastane yatışlarını, hastalık şiddetini, uzun dönem akciğer hasarını artırdığına dair bulgu saptanmamıştır (228,231).

SARS-CoV-2'nin ortaya çıkmasından sonra HPIV mevsimselliğinin güncel durumu net olarak bilinmemekle birlikte bazı farklılıklar olduğu tahmin edilmektedir (232). Pandemi öncesi, Çin'de 2004-2012 yılları arası 25 773 çocuk hastanın değerlendirildiği bir çalışmada bildirilen HPIV pozitiflik oranı %6,5, baskın alt tip HPIV 3 olduğu, ilkbahardan yaza geçişte pik gösterdiği belirtirmiştir (232). Benzer şekilde, Batı Avustralya'da 1996-2012 yılları arasında çocuklarda (n=43 627) yapılan bir prevalans çalışmasında, %5 oranında HPIV pozitifliği ile birlikte baskın alt tipin HPIV3 olduğu, ilkbahar yaz

döneminde pik yaptığı rapor edilmiştir (233). Kore'de, 2015-2021 yılları arasında ASE nedeniyle hospitalize 4517 çocuk hastada ise %11,5 oranında HPIV pozitifliği saptanmış olup, baskın alt tipin HPIV3 (%42,6) olduğu ve pandemi öncesi her yıl nisan ve haziran ayları arasında pik yaptığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, HPIV3'ün, pandemi önlemlerinin alınmasıyla, 2020 yılında saptanmadığı, pandemi önlemlerin kalkması ile önceki paterninden farklı olarak Temmuz- Ekim 2021 arası pik yaptığı bildirilmiştir (234). Çalışmamızda, örneklerin %9,9'unda HPIV tespit edilmiş, alt tiplerin büyük çoğunluğunu HPIV3 (%80,6) oluşturmuştur. HPIV3' ün, Haziran - Ekim 2021 arası aktivite göstermesi Kore'de pandemi sonrası HPIV3' ün aktivitesinin sonbahara doğru değiştiği bulgusuyla uyumlu bulunmuştur. Ancak, pandemiyi takiben HPIV epidemiyolojisinde görülen değişikliklerin ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda saptadığımız bir diğer bulgu, HPIV pozitif çocukların en küçük medyan yaş değerine sahip olmasıdır (2 yaş). Çin'de 2004-2012 yılları arası yapılan bir çalışmada HPIV'in en fazla üç yaş altı çocuklarda saptandığı bildirilirken, 2015 yılında yayınlanan bir raporda ise infantlarda %2,27 olan HPIV sıklığı, 1-3 yaş arasında %1,28, okul öncesi çocuklarda 0,58 ve okul çağı çocuklarında %0,32 olacak şekilde yaşla birlikte azalma gösterdiği rapor edilmiştir (235).

Çalışmamızda HCoV tüm vakaların %5,6'sını oluşturmuş, baskın alt tip; HCoV-OC43 (%53,6) olup, onu HCoV-HKU1(%23,2), HCoV-229E (%17,9), HCoV-NL63 (%5,4) alt tipleri izlemiştir. İspanya'da 2005-2018 yılları arası hastanede yatan 5131 çocuk hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, HCoV pozitiflik oranı %4,1 olarak saptanırken, baskın alt tipler HCoV-OC43 (%47) ve HCoV-NL63 (%32) olarak bildirilmiştir (14). Çin'de bir çocuk hastanesinde 2017-2019 yılları arası alınan 3660 solunum örneğinde %3,93'lük HCoV pozitifliği saptanmıştır, baskın alt tipin HCoV-NL63 (%1,69) olduğu ve onu HCoV-HKU1(%1,04) ile HCoV-OC43 (%1,04)' ün eşit sıklıkla takip ettiği gözlenmiştir. Çalışmamızda saptanan HCoV OC43 pozitif çocukların yaş ortalamasının diğer HCoV alt tiplerinin yaş ortalamasına göre belirgin bir şekilde daha düşük olması Varghese ve ark.'ın bildirdikleri HCoV OC43' ün

genellikle daha küçük yaştaki çocukları etkilediği bulgusu ile uyumlu bulunmuştur. Ancak bu sonuç ileri çalışmalarla desteklenmelidir (236).

Güney Afrika'da hastanede yatan ASYE tanılı çocuklarda HCoV'un en yüksek aktiviteyi kış aylarında yaptığı saptanmıştır (237). Çin'de, hastanede yatan çocuklarda 2017-2019 yılları arasında HCoV'un ise yaz ve sonbahar aylarında pik yaptığı bildirilmiştir ve bu farklılık bölgenin subtropikal iklim şartları ile ilişkilendirilmiştir (238). Bizim çalışmamızda HCoV'da sonbahar ve ilkbahar aylarında artış görülmüştür, ancak HCoV pozitif hasta sayısının mevsimsel bir patern tanımlamak için yeterli olmadığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda BV pozitiflik oranı %5,1 olarak tespit edilmiş olup, ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarda saptanan %5-%11 arası değişen saptanma oranları ile uyumlu bulunmuştur (239, 240,170).

BV, ADV gibi tüm yıl saptanan virüsler olup, sabit bir mevsimsel patern göstermemektedirler (241). İngiltere'de 1989-2019 yılları arası 985 524 viral enfeksiyonun değerlendirildiği bir çalışmada, BV'nin genellikle kışın ocak ve şubat aylarında pik yaptığı bildirilmiştir. Çin'de, 2009-2016 yılları arasında hastanede yatan 1092 çocuktan örnek alınmış ve BV' lerin farklı yıllarda kış ve yaz aylarında pik yaptığı rapor edilmiştir (242,243). Bu çalışmada ise BV en yüksek aktiviteyi sonbaharda göstermekle birlikte her mevsimde saptanmıştır.

Çalışmamızda, BV saptanma sıklığının, küçük yaşlarda artış gösterdiği literatür bilgisi doğrultusunda en küçük yaş grubu olan 1-4 yaş arasında anlamlı olarak arttığı saptanmıştır ($p=0,025$) (244-246).

Bu çalışmada BV pozitifliği saptanan hastalarda %62,5 oranında viral koenfeksiyon saptanmıştır ve BV ile viral koenfeksiyon arasında istatistiksel ilişki olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$). Benzer şekilde İspanya'da 2005-2013 yılları arası bir hastanede yatan on dört yaş bir ay arası çocukların dahil edildiği bir çalışmada BV pozitif hastalarda %75 oranında viral koenfeksiyon saptanmıştır (245). Benzer yüksek oran, Tayland'da hastanede yatan erişkin

ve çocuk tüm hastaların dahil edildiği bir çalışmada BV koenfeksiyon oranı yatan hastalarda %83 ayaktan hastalarda %90 olarak bildirilmiştir (246).

Çalışmamızda %2,9 (n=9) oran ile metapnömovirüs en düşük oranda saptanan etken olmuştur. HMPV pozitif 9 hastanın 5'inde (%55,5; 5/9) ASYE kliniği gelişmiş olması dikkat çekicidir. Bunların 4'ünde YBÜ izlemi gerekmiş, 2'sine YANKOT desteği uygulanmıştır. HMPV'nin RSV'den ve saptanan diğer viral etkenlerden daha yüksek oranda şiddetli enfeksiyonla ilişkili olduğu görülse de, HMPV pozitif hasta sayısı istatistiksel ilişki kurmak için yeterli değildir. Farklı çalışmalarda da HMPV hastalık şiddetinin RSV ile benzer veya daha düşük oranda bildirildiği görülmektedir (247,248).

Senegal'de pandemi öncesi, ÜSYE kliniği çoğunlukta olan çocukların dahil edildiği bir çalışmada HMPV pozitiflik oranı %3,75 olarak iken ABD'de yatarak tedavi edilen çocuk hastalarda, HMPV pozitiflik oranı %5 olarak bildirilmiştir (249, 250).

Çalışmamızda HMPV pozitifliği saptanan çocukların medyan yaş değeri 2 olup, HPIV ile birlikte en küçük medyan yaş değerine sahip virüsleri oluşturmaktadır. Jallow ve ark.'ın çalışmasında beş yaş altı çocuklarda HMPV pozitifliğinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilirken, Esper F. ve ark.'ın 2001-2002 yıllarında ABD'de beş yaş altı çocukları dahil ederek yaptıkları bir çalışma HMPV pozitif hastaların yaklaşık %60'ının bir yaş altında olduğunu bildirilmiştir (250, 251). Bu nedenle HMPV, ASE semptomları ile başvuran üç yaş altı çocuklarda göz ardı edilmemesi gereken bir etken olduğu düşünülmüştür.

HMPV epidemileri, ılıman iklimlerde epidemileri sıklıkla kış sonu ve ilkbaharda görülmektedir (252,253). Çalışmamızda saptanan iMPV'ler, ilgili literatürde bildirilen mevsimsel özelliklere uyumlu bir şekilde, şubat ve mayıs ayları arasında en yüksek saptanmıştır (252,253).

Adenovirüs pozitifliği, çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların %3,5'inde saptanmış olup, ADV'ün en az saptanan viral etkenler arasında olduğu görülmüştür. Pandemi öncesi Türkiye'de, hatanede yatan çocukların dahil

edildiği bir çalışmada ADV'ler %2,9 oran ile en az saptanan virüs olarak bildirilirken, Çin'de bu oran bir ay on beş yaş arası çocuk hastalarda %5,7 olarak saptanmıştır (167,170). Tanzanya'da yapılan bir çalışmada %7,4 oran ile ikinci sırada yer aldığı, Makao'da yapılan retrospektif bir çalışmada ise pozitiflik oranının %15,8 gibi yüksek bir oranda olduğu bildirilmiştir (254,174). Bu durum çalışmanın yapıldığı dönemle veya kullanılan kitlerin duyarlılık düzeyi ilişkili olabilir. Çalışmamızda saptanan adenovirüs yüzdesi özellikle kış mevsimi itibariyle artış gösterse de tespit edilen adenovirüs sayısı (n=11) anlamlı bir mevsimsel özellik belirlemek için yeterli bulunmamıştır.

Çalışmamızda ASE ile başvuran çocuklarda viral koenfeksiyon sıklığı %13,4 olarak tespit edilmiş olup, bu oranın çeşitli çalışmalarda bildirilen %3-29 arası değişen koenfeksiyon oranları ile uyumlu bulunmuştur (168, 175, 239, 255-258).

Sert ve ark.'ın yaptıkları bir çalışmada miks viral enfeksiyon sıklığının kış aylarında attığı, yaz döneminde düşük seyrettiği gösterilmiştir (255). Çiçek ve ark.'ın yaptığı retrospektif bir çalışmada ise koenfeksiyonların en sık ocak ve şubat aylarında görüldüğü bildirilmiştir (259). Bu çalışmada söz konusu çalışmalara benzer şekilde koenfeksiyonlar sonbahar sonu kış başında en yüksek oranda olmak üzere tüm mevsimlerde saptanmıştır.

Pandemi öncesi yapılan çeşitli çalışmalarda, ASE viral koenfeksiyonlarda en sık saptanan etkenler, RV ve RSV olarak değişmektedir. Fransa'da yapılan bir çalışmada, ağır bronşiyolit nedeniyle yoğun bakım ünitesinde izleme alınan çocuklarda %81,8'oranında RSV, %50 oranında RV saptanmış, çalışmada saptanan en sık etkenlere paralellik göstermiştir (260). Benzer şekilde İspanya'da Cebey-Lopez ve ark.'ın yaptığı çalışmaya göre koenfeksiyonların en sık etkeni, çalışmanın en sık saptanan etkenlerinde olduğu gibi RSV (%45,6) ve ikinci sıklıkta HRV (%38)'dir (261). Bu çalışmada en sık saptanan virüs olan RV (%32) ile birlikte SARS-CoV-2 (%12) ve RSV (%10) koenfeksiyonların en sık etkenleri olmuştur. SARS-CoV-2'nin koenfeksiyonlardaki klinik öneminin açıklanması için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Küçük çocuklarda üst solunum yollarını kolonize eden bakterilerin alt solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili olabileceği çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır (262,263). Yapılan bir meta analizde *S. pneumoniae* kolonizasyonu ASYE ile anlamlı bir ilişki göstermiş; *H. influenzae* ve *Klebsiella* spp. kolonizasyonu görülenlerde ASYE sıklığı artış göstermiştir. Bununla birlikte *Moraxella catarrhalis* ve *S. aureus* pozitifliği ile ASYE sıklığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı rapor edilmiştir (262). Bu çalışmada bakteriyel kolonizayon oranı %11,6 olup, bakteriyel kolonizasyon ile ASYE sıklığı arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamakla birlikte viral etken pozitifliğinin ve bazı viral etkenlerin bakteriyel kolonizasyon oranlarını arttırdığı görülmektedir. Viral etken saptanan çocuklarda etken saptanmayanlara göre (%11,5/ %7 p=0,279), ayrıca birden fazla viral etken saptanan çocuklarda da tekli viral etkene göre daha yüksek oranda bakteriyel kolonizasyon saptanmıştır (%14,3/ %9,9 p=0,391). Özellikle HPIV (%19,4/ %9,5 p=0,091) ve SARS-CoV-2 (%18,2/ %9,5 p=0,129) pozitif olgularda artmış kolonizasyon oranları saptanmıştır. Ancak, az sayıda çalışmada RSV, Bocavirüs ve koronavirüslerle artan bakteriyel kolonizasyon oranları tespit edilmiş olsa da konuyla ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür. Çalışmada bakteriyel sürüntü için tüm katılımcılardan örnek alınamamış olması önemli bir kısıtlılıktır. Düşük oranda tespit edilen bakteriyel kolonizasyon oranları, katılımcıların %99' unun zorunlu aşılama programlarına tam uyum göstermiş olması ve pandemi önlemleriyle okulların kapalı kalmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Slovakya'da çocuklarda yapılan bir çalışmada orta nazal meatusta patojen bakteri tespiti, tespit edilen bakteri sayısı tütün dumanı maruziyeti ile artan ilişki göstermiştir (264). İsrail'de yapılan çocuklarda başka bir çalışmada tütün maruziyeti ile *S. pneumoniae* saptanma sıklığı anlamlı bir şekilde artmıştır (263). Çalışmamızda bakteriyel kolonizasyon varlığının annenin sigara kullanıyor olması, hem annenin hem babanın sigara kullanıyor olması ile artış gösterdiği görülmüştür. Bakteriyel kolonizasyon artışı ile ilişkili bulunan diğer bir faktör kardeş varlığı olmuştur. Hollanda'da yapılan bir çalışmada kardeş varlığı ile *S. aureus* harici bakterilerin üst solunum yolu

kolonizasyon oranlarının arttığı gösterilmiştir. (265). Ancak, bu ilişkiyi gösteren çalışma sayısının sınırlı olması nedeniyle yorum yapılamamıştır.

Sonuç olarak, pandemiyi takiben yapılan bu çalışmada en sık saptanan etkenler ve mevsimsel özellikleri pandemi öncesi döneme benzer bulunmuştur. Elde edilen bulguların hastanemize akut ASE enfeksiyonu sempmtomları ile başvuran çocuk hastaların tanı ve tedavisinde göz önünde bulundurulmasının gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesinde yararlı olacaktır. Bölgesel etiyolojinin ve risk faktörlerinin bilinmesi gerekli kontrol ve koruyucu önlemlerin alınmasına katkı sağlayacaktır.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, ASE semptomları ile acil servise başvuran çocuk hastaların %0,97 sine (314/32463) ulaşılmış olup, hastaların %82.8'de ÜSYE, %17.2'de ASYE semptomları saptandı.

Ülkemizde, ilk SARS-CoV-2 vakasının görüldüğü tarihten on beş ay sonra başlayan ve bir yıl boyunca devam etmiş olan bu çalışmada, en sık saptanan etkenler RV /EV (%36,3) ve İnfluenza A (%11,2) virüsleri oldu. SARS-CoV-2 üçüncü (%10,5) sıklıkta saptandı. Etkenin daha büyük yaştaki çocukları etkilediği ve çoğunlukla ÜSYE kliniğine neden olduğu görüldü. SARS-CoV-2 pozitif hastaların %33,3'ünde çoklu viral etken saptandı ve tek değişkenli risk analizinde SARS-CoV-2'de koenfeksiyon riskinin diğer virüslere kıyasla arttığı tespit edildi. Hasta sayısının az olması nedeniyle konfeksiyonların öneminin ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünüldü. SARS-CoV-2 çocuklarda ciddi hastalık yapmamakla birlikte toplumsal bulaşta kilit rol oynamaktadır. Bu nedenle okul çocuklarının aşılanmasının bulaşı önlemede yararlı olacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda, tespit edilen İnfluenza A vakalarının %94,3'ü İnfluenza A H3 idi. Haftalık İnfluenza bulgularımız, Sentinal Grip Benzeri Hastalık Sürveyans raporu haftalık verilerine benzerlik gösterdi. Çalışmamızda ilk vaka 2021'in 46. haftasında görüldü, vaka sayılarında 2021 yılı 49.hafta ile 2022 yılı 4. haftaları arası 8 hafta süren bir artış gözlendi. İnfluenza pozitif saptanan çocukların medyan yaşı tespit edilen viral etkenler arasında en yüksek virüstü ve sıklığı beş yaş altı çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş gösterdi. İnfluenza virüsü, okula giden ve okul öncesi kuruluşta bakım alan çocuklarda almayanlara göre daha sık tespit edildi. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde okul/ okul öncesi bir kuruma devam ediyor olmanın İnfluenza riskini arttırdığı gözlendi. Bu sonuçlar, okul ve okul öncesi kurumlara devam eden çocukların yıllık İnfluenza aşılanmasının önemini destekledi.

Bu çalışmada, solunum yolu örneklerinde RV/EV %39.2 oran ile kış hariç tüm mevsimlerde en sık saptanan etken oldu. RV okulların kapalı olduğu 2021 yılı yaz döneminde çocuklarda en sık saptanan etken olmaya devam etti ve okulların açılması artışını tetiklemedi. Ekimde başlayan İnfluenza A salgını ile birlikte sonbahar ve kış aylarında RV düşüş gösterdi, ancak yıl boyunca varlığını sürdürdü. RV pozitif hastaların %21.9' unda ASYE kliniği görüldü ve ilkbahar mevsiminde en yüksek oranda saptandı.

Çalışmamızda, annenin sigara kullanımı, RSV sıklığını arttıran bir faktör olarak görüldü. Önlenebilir bir risk faktörü olması nedeniyle, bölgemizde anneleri kapsayan eğitimlerin verilmesi, sigara bırakma programlarının oluşturulması ve yaygınlaştırılması gerektiği düşünüldü. El temizleme alışkanlığı orta ve altı olarak değerlendirilen çocuklarda RV sıklığının artmış olduğu tespit edildi. Bu sonuç, ev ve okul ortamında çocuklarda el yıkama alışkanlığının kazandırılmasının önemini destekledi.

Pandemi önlemlerin kaldırıldığı ve RSV'nin dolaşıma geçtiği 2021-2022 yıllarında, RSV'nin mevsimsel patern ve karakteristik özelliklerinde değişiklikler olabileceği öngörülse de, bu çalışmada ekim itibarıyla RSV enfeksiyonlarında yükseliş başladı, kasımda en yüksek seviyeye ulaştı, mart ayı itibariyle vaka sayısı sıfırlandı. Toplam beş aylık RSV aktivasyon süresi pandemi öncesi RSV mevsimselliğine benzerlik gösterdi.

Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak BV pozitiflik oranı %5,1 olup, 1-4 yaş arası çocuklarda daha sık görüldü. BV' deki viral koenfeksiyon oranlarının (%62.5) diğer virüslere kıyasla daha yüksek olduğu tespit edildi.

Orofarengeal bakteriyel kolonizasyonu araştırmaya yönelik alınan sürüntü örneklerinin %11.6'da etken saptandı ve annenin sigara kullanımı ile ilişkili bulundu. İstatiksel olarak ilişkili bulunan kardeş varlığının bakteriyel kolonizasyona etkisinin ileri çalışmalarla açıklanması gerektiği düşünüldü. Bakteriyel kolonizasyon oranlarının viral etken saptanan çocuklarda etken saptanmayanlara göre, birden fazla viral etken saptanan çocuklarda tekli viral etkene göre daha yüksek olduğu görüldü, ancak istatiksel ilişki kurulamadı.

Sonuç olarak, SARS-CoV-2 pandemisini takiben yapılan bu çalışmada ASE semptomları ile başvuran çocuklarda etken profili ve mevsimsel özellikleri pandemi öncesi döneme benzer bulundu. SARS-CoV-2 en sık saptanan etkenlerden biri oldu ve pandemi döneminde dolaşımdaki yoğunluğu ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Elde edilen verilerin;

1. Hastanemize akut ASE enfeksiyonu bulguları ile başvuran çocuk hastaların tanı ve tedavisinde klinisyenler için yol gösterici olacağı,
2. ASE semptomları ile başvuran çocuklarda akılcı antibiyotik kullanımında yararlı olacağı,
3. Okul çocuklarında maske kullanımı ve el hijyeni gibi koruyucu önmlemlerin uygulanmasına katkı sağlayacağı,
4. İnfluenza ve SARS-CoV-2 enfeksiyonlarına yönelik koruyucu protokollerin oluşturulmasına,
5. Ebeveynlerin sigara kullanımının çocuklarda ASE riskini artırması nedeniyle ebeveynlere eğitim verilmesi, sigara bırakma programlarının oluşturulması ve yaygınlaştırılmasına katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

VII. ÖZET

Bu çalışmanın amacı, SARS-CoV-2 pandemisini takiben akut solunum yolu enfeksiyonu şikayetleriyle Manisa Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Acil Servisine başvuran 1-15 yaş arası çocuklarda enfeksiyona neden olan patojenlerinin temporal eğilimlerininin ve etkileşimlerinin araştırılması, ASE ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesidir.

Hastanemize 01.06.2021-31.05.2022 tarihleri arasında ASE semptomları ile başvuran 314 hastadan bakteriyel kolonizasyon ve viral etkenler açısından sürüntü örnekleri alınmıştır. Viral etkenler multiplex PCR, bakteriyel etkenler ise otomatize identifkasyon sistemi ile tanımlanmıştır. Katılımcıların demografik verileri ve olası ASE risk faktörleri anket formlarına kaydedilmiştir

Çalışmada, çocukların %77,3' ünde viral etken saptanmış olup, en sık enfeksiyona neden olan etken RV /EV (%36,3) olup, onu İnfluenza virüsleri (%11,2) ve SARS-CoV-2 (%10,5) virüsleri takip etmiştir. RV/EV pozitifliği, el temizliği alışkanlığı orta ve altı olarak değerlendirilen çocuklarda ($p<0,001$) daha yüksek saptanırken, İnfluenza pozitifliği okul/okul öncesi kuruma devam edenlerde ($p<0,001$) ve annesi tam zamanlı bir işte çalışanlarda ($p<0,001$) daha yüksekti. RSV pozitifliği annenin sigara kullanımı ($p=0,013$) ve ev içi aşırı kalabalık ($p=0,014$) ile ilişkili bulundu. Hem bakteriyel hem viral etken için sürüntü alınan 284 çocuktan 33 (%11,6)'ünde bakteriyel kolonizasyon saptandı. En sık saptanan etken *S. aureus* (%60,6) ve *P. aeruginosa* (%15,2) oldu. Kardeş varlığı ($p= 0,008$) ve annenin sigara içmesi ($p=0,012$) bakteriyel etken saptanması ile ilişkiliydi.

Pandemiyi takiben yapılan bu çalışmada, en sık saptanan etkenler ve mevsimsel özellikleri pandemi öncesi döneme benzer bulunmuştur. Bölgesel etiyolojinin ve risk faktörlerinin bilinmesi gerekli kontrol ve koruyucu önlemlerin alınmasına katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: akut solunum yolu enfeksiyonları, etiyoloji, risk faktörleri

VIII. İNGİLİZCE ÖZET / ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the temporal trends and interactions between infectious agents and to determine the risk factors associated with acute respiratory tract infection (ARI) in children aged 1-15 years admitted to the Pediatric Emergency Department of Manisa Celal Bayar University Hospital following the SARS-CoV-2 pandemic. To determine the bacterial and viral agents, samples were taken from 314 patients attending to our hospital with symptoms suggestive for ARI, between 06/01/2021 and 05/31/2022. Viral and bacterial agents were identified by multiplex PCR and automated identification system, respectively. Demographics of the participants and possible risk factors for ARI were recorded in the questionnaires.

In the study, viral agents were detected in 77.3% of children, and the most common infectious agent was RV/EV (36.3%), followed by Influenza viruses (11.2%), and SARS-CoV-2 (10.5%). While RV/EV positivity was found to be higher in children with moderate and below average ($p<0.001$) hand hygiene, influenza positivity was found higher in those attending school/preschool institution ($p<0.001$) and whose mothers worked full-time ($p<0.001$). RSV positivity was associated with maternal smoking ($p=0.013$) and home crowding ($p=0.014$). Bacterial colonization was found in 33 (11.6%) of 284 children swabbed for both bacterial and viral agents. The most common agents were *S. aureus* (60.6%) and *P. aeruginosa* (15.2%). Having sibling ($p=0.008$) and maternal smoking ($p=0.012$) were associated with the detection of bacterial agents. In this study, perfomed following the pandemic, the most detected agents and seasonal characteristics were found to be similar to the pre-pandemic period. Knowing the regional etiology and risk factors will contribute to taking the necessary local control and protective measures.

Keywords: acute respiratory tract infections, etiology, risk factors

IX. EKLER

Ek 1:

<u>ÇALIŞMANIN ADI</u> : (Halkın anlayabileceği şekilde ifade edilmelidir)

"COVID-19 pandemisinin ışığında grip benzeri belirtileri olan çocuklar arasında viral ve bakteriyel solunum etkenlerinin epidemiyolojisi ve etkileşimleri

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağının çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirseniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Eğer isterseniz, bu çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Çalışma amacıyla yapılan normal muayeneniz sırasında istenilen tetkikleriniz dışındaki tüm laboratuvar testleri çalışma destekleyicisi tarafından karşılanacak; size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna ödetilmeyecektir.

<u>ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI :</u>

Solunum yolu enfeksiyonları çocuk yaş grubunun en sık görülen bulaşıcı hastalığı ve özellikle de 5 yaş altı çocuklarda hastaneye yatışların ve ölümlerin en sık nedenidir. Solunum yolu enfeksiyonları, sıklıkla solunum virüslerinden kaynaklanmakla birlikte bazı durumlarda çocukların boğazında bulunan bakteriler olaya katılır ve çocuklar enfeksiyonu daha ağır geçirebilir. Viral enfeksiyonlar sıklıkla kendini sınırlarlar; ancak hastanın, solunum yollarında bakteriyel bir etken için taşıyıcı olması; orta kulak yolu iltihabı, alt solunum yolu enfeksiyonu (zatürre), sinüzit (sinüz iltihabı) gibi komplikasyonların oluşma ihtimalini arttırır. Aynı zamanda sık enfeksiyon geçirmek, sık antibiyotik kullanmak, ailede sigara içilmesi gibi pek çok durumun bu taşıyıcılığı etkilediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, akut solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile gelen 1-15 yaş çocuklarda enfeksiyona neden olan etkenleri tanımlamak ve böylelikle hastanın doğru tedavi almasının yanı sıra gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçmektir. Ayrıca gelişen bir bakteriyel

komplikasyonda taşıyıcı olduğu bakterilerin önceden bilinmesi hastalığının şiddetli geçirilmesinin önlemesine katkı sağlayabilitr.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

(Gönüllüden kan alınacak ise kan miktar 2 ml (bir çay kaşığı) / 5 ml (bir tatlı kaşığı) şeklinde belirtilmelidir Çalışma işlemlerinin hasta açısından yan etkileri, riskleri ve rahatsızlıkları açıklanmalıdır.)

Çalışma için hastaya fazladan işlem yapılmayacaktır. Muayene eden doktorun istediği tahlil için burun ve/veya boğazından örnek alınırken bir yerine iki ince sürüntü çubuğu ile örnek alınacaktır. Bu şekilde çocuğunuz hastalığının iyileşmesi ve bir komplikasyon gelişmemesi için doktorunuza çocuğunuz hakkında daha çok bilgi sağlanmış olacaktır.

ÇALISMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Solunum yolu enfeksiyonunun altında yatan sebep tespit edilecek, etkene yönelik tedavi şansı daha yüksek olacak ve böylelikle gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilecektir.

GÖNÜLLÜYE UYGULANACAK İŞLEMLERİN OLASI ZARARLARI NELERDİR?

İşlemin herhangi bir riski ve yan etkisi bulunmamakla birlikte bazen hapşırma, boğazda kaşıntı veya hafif düzeyde öğurme gibi hafif rahatsızlık oluşturabilir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Çocuğuna ait bilgiler sadece çalışmada yer alan hekimler tarafından görülecektir. Çalışmada edinilen anket verileri ve test sonuçlarının analiz için bir numara belirlenecek ve hastanın kimlik bilgilerini içeren tüm kişisel verileri silinecektir. Çalışma sonuçlarında anket verileri, yaş ve cinsiyet gibi istatiksel / epidemiyolojik veriler yorumlamada kullanılacaktır, kişisel veri kapsamında hiçbir veri yayınlanmayacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :

1. Özlem Türkmen Recen

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyor ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllü Adı Soyadı:		*Tarih ve İmza:*
Adres ve Telefon:		

Veli / Vasinin Adı Soyadı:		*Tarih ve İmza:*
Adres ve Telefon:		

Tanık[1] Adı Soyadı:		*Tarih ve İmza:*
Adres ve Telefon:		

Araştırmacı[2] Adı Soyadı:		*Tarih ve İmza:*
Adres ve Telefon:		

Ek 2: Solunum yolları etkenleri , etkileşimleri, hastalık seyrindeki rolü konulu çalışma anketi

Hasta Bilgileri:

Çocuğun;

Adı Soyadı: .....

Cinsiyeti: .....

Yaşı: .....

Çocuğunuzun şu anki şikayetleri neler?

 Öksürük ☐Burun Akıntısı ☐ Ateş ☐Boğaz ağrısı ☐Baş ağrısı
 Halsizlik ☐ Kas Ağrıları ☐Ses kısıklığı ☐Solunum güçlüğü
 Sesli soluk alıp verme

Çocuğunuzun sürekli tedavi görmesini gerektiren bir hastalığı var mı?

 Hayır ☐Evet (Hastalığın adını yazınız) .....

Çocuğunuz okula/kreşe gidiyor mu?

 Evde bakılıyor ☐ Kreş ☐ Anaokulu ☐ Okul

Çocuğunuzun kardeşi var mı?

 Kardeş yok ☐Kardeş var ise sayısını yazınız ……

Okula devam eden kardeş sayısı……..

Çocuğunuz anne sütü ile beslenebildi mi?

 Evet (Kaçıncı aya kadar aldığını yazınız)..... ☐Hayır

Çocuğunuza hangi aydan itibaren ek gıda verdiniz?.....ay

Çocuğunuzun tüm aşılarını yaptırdınız mı

 Evet ☐Hayır (Hangisini yaptırmadınız yazınız).....

Çocuğunuza sağlık ocağında yapılan aşılardan başka aşı yaptırdınız mı?

 Evet ☐Hayır (Hangi aşı olduğunu yazınız).....

Çocuğunuz sık solunum yolu enfeksiyonu geçiriyor mu?

 Evet (Yılda ortalama kaç kez yazınız)..... ☐Hayır

Çocuğunuz son bir sene içerisinde antibiyotik kullandı mı?

 Evet ☐Hayır

Çocuğunuzun el temizliği alışkanlığını belirtiniz (6-7 yaş üstü çocuklar)

 Çok iyi ☐İyi ☐ Orta ☐Kötü ☐ Çok kötü

Çocuğunuzun anaokulu/okul ve diğer kalabalık ortamlarda maske kullanıyor mu?

 Evet ☐Hayır

Evinizde kaç kişi yaşıyor Sayı …….

Çocuğunuzun ayrı odası var mı

 Odada tek kalıyor ☐Odada ..... kişi kalıyor

Evinizin ısınma durumu

 Kalorifer ☐Elektrikli ısıtıcı ☐Odun sobası

Ailede sigara kullanan var mı

 Evet ☐Hayır ☐ Anne ☐Baba ☐ Diğer

Evin içinde sigara içiliyor

Evet ☐Hayır

Annenin eğitim durumu

 Okuma/yazma bilmiyor ☐Okur-yazar ☐İlkokul ☐Lise ☐Üniversite

Anne tam zamanlı bir işte çalışıyor mu?

 Evet ☐Hayır

Babanın eğitim durumu

 Okur yazma bilmiyor ☐Okur yazar ☐İlkokul ☐Lise ☐Üniversite

Baba tam zamanlı bir işte çalışıyor mu?

 Evet ☐Hayır

Ailenizin gelir durumu

 Gelir giderimden fazla ☐Gelirim giderime eşit ☐Giderim gelirimden fazla

İmmunsupresyon ☐Yok ☐Var

Allerji ☐Yok Var

Çocuğun velisi/kendisi

İmza:……..

Ad/Soyad: ..... Telefon No:

X. KAYNAKLAR

1. *Li ZJ, Zhang HY, Ren LL, et al. Chinese Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Etiology of Respiratory Infection Surveillance Study Team. Nat Commun. 2021;12(1):5026. doi: 10.1038/s41467-021-25120-6.*
2. *Dabanıyastı D. Akut Alt Solunum Yolu İnfeksiyonu Veya Hışıltısı Olan Çocuklarda Solunum Yolu Viruslarının Moleküler Yöntemle Araştırılması Yüksek Lisans Tezi. Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Gaziantep 2011.*
3. *Parker, R. L. Acute respiratory illness in children: PHC responses. Health Policy and Plan. 1988; 2(4), 279–288. http://www.jstor.org/stable/45088710.*
4. *Ministry of Health Available at: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Mikrobiyoloji_Referans_Laboratuvarlari_ve_Biyolojik_Urunler_DB/rehberler/UMS_LabTaniRehberi_Cilt_3.pdf (Accessed: October 24, 2022).*
5. *Child mortality and causes of death World Health Organization. World Health Organization. Available at: https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/child-mortality-and-causes-of-death (Accessed: October 24, 2022).*
6. *Kyu, H., Vongpradith, A., Sirota, S et al. Age–sex differences in the global burden of lower respiratory infections and risk factors, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Infectious Diseases. doi: 10.1016/s1473-3099(22)00510-2.*
7. *Jin, X., Ren, J., Li, R., et al. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019. Eclinicalmedicine, 37, 100986. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100986.*

8. *Murray, P., Rosenthal, K. and Pfaller, M. Medical Microbiology March 10, 2020: 9th edn. Elsevier.*
9. *Bella, J., & Rossmann, M. G. Review: Rhinoviruses and Their ICAM Receptors. Journal of Structural Biology, 1999:128(1), 69–74. https://doi.org/10.1006/JSBI.1999:4143.*
10. *Greve, J. M., Davis, G., Meyer, A. M et al. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. 1989:Cell, 56(5), 839–847. https://doi.org/10.1016/0092-8674(89)90688-0.*
11. *Jacobs SE, Lamson DM, St. George K, Walsh TJHuman Rhinoviruses. Clin Microbiol Rev. 2013:26:135–62. doi: 10.1128/CMR.00077-12.*
12. *Procop, G.W. et al. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins. 2017.*
13. *Briese, T., Renwick, N., Venter, M., et al. Global distribution of novel rhinovirus genotype. Emerging Infectious Diseases, 2018:14(6), 944–947. https://doi.org/10.3201/EID1406.080271.*
14. *Calvo, C., Alcolea, S., Casas, I et al. A 14-year prospective study of human coronavirus infections in hospitalized children: Comparison with other respiratory viruses. Pediatric Infectious Disease Journal, 2020:39(8), 653–657. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002760.*
15. *Lamson, D., Renwick, N., Kapoor, V., et al MassTag polymerase-chain-reaction detection of respiratory pathogens, including a new rhinovirus genotype, that caused influenza-like illness in New York State during 2004-2005. The Journal of Infectious Diseases, 2006:194(10), 1398–1402. https://doi.org/10.1086/508551.*
16. *Miller, E. K., Edwards, K. M., Weinberg, G. Et al. A novel group of rhinoviruses is associated with asthma hospitalizations. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2009:123(1). https://doi.org/10.1016/J.JACI.2008.10.007.*

17. *Midulla, F., Pierangeli, A., Cangiano, G., et al. Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up. Eur. Respir J., 2012:39(2), 396–402. https://doi.org/10.1183/09031936.00188210.*
18. *Jartti, T., & Korppi, M. Rhinovirus-induced bronchiolitis and asthma development. Pediatr Allergy Immunol., 2011:22(4), 350–355. https://doi.org/10.1111/J.1399-3038.2011.01170.X.*
19. *Winther, B., Hayden, F. G., & Hendley, J. O. Picornavirus infections in children diagnosed by RT-PCR during longitudinal surveillance with weekly sampling: Association with symptomatic illness and effect of season. Journal of Medical Virology, 2006.78(5), 644–650. https://doi.org/10.1002/JMV.20588.*
20. *Kusel, M. M. H., de Klerk, N. H., Holt, et al. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2006:25(8), 680–686. https://doi.org/10.1097/01.INF.0000226912.88900.A3.*
21. *Kuitunen, I., Artama, M., Haapanen, M., & Renko, M. Rhinovirus spread in children during the COVID-19 pandemic despite social restrictions—A nationwide register study in Finland. J Med Virol 93(10), 2021:6063–6067. https://doi.org/10.1002/JMV.27180.*
22. *Leung, N. H. L., Chu, D. K. W., Shiu, E. Y. C., et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. Nat Med. 2020: 26:5, 26(5), 676–680. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2.*
23. *Carvajal, J. J., Avellaneda, A. M., Salazar-Ardiles, C., et al Host Components Contributing to Respiratory Syncytial Virus Pathogenesis. Front Immunol., 2019:10, 2152. https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.02152/BIBTEX.*
24. *Welliver, R. C. Severe Human Lower Respiratory Tract Illness Caused by Respiratory Syncytial Virus and Influenza Virus Is Characterized by the Absence of Pulmonary Cytotoxic Lymphocyte Responses. J Infect Dis., 2007:195(8), 1126. https://doi.org/10.1086/512615.*

25. *Respiratory Syncytial Virus Infection - StatPearls - NCBI Bookshelf. (n.d.). Retrieved May 12, 2022, from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459215/.*
26. *Omer, S. B., Bednarczyk, R., Kazi, M., et al. Assessment and Validation of Syndromic Case Definitions for Respiratory Syncytial Virus Testing in a Low Resource Population. Pediatr Infect Dis J., 2019:38(3), e57. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002159.*
27. *Schmidt, M. E., & Varga, S. M. Cytokines and CD8 T cell immunity during respiratory syncytial virus infection. Cytokine, 133, 2020:154481. https://doi.org/10.1016/J.CYTO.2018.07.012.*
28. *Yao, L. H., Wang, C., Wei, T. L., et al. Human adenovirus among hospitalized children with respiratory tract infections in Beijing, China, 2017–2018. Virol J, 16(1), 2017–2018. https://doi.org/10.1186/S12985-019-1185-X.*
29. *(CDC, 2022). Retrieved 16 July 2022, from https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm.*
30. *Kumar, S., Majumdar, A., Kumar, V., et al. Prevalence of acute respiratory infection among under-five children in urban and rural areas of puducherry, J Nat Sci Biol Med,2015:6(1), 3. doi: 10.4103/0976-9668.149069*
31. *Byington, C. L., Barnett, E. D., Davies, H. D., et al. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2014–2015. Pediatrics, 134(5), e1503–e1519. https://doi.org/10.1542/PEDS.2014-2413.*
32. *Kumar, V. Influenza in Children. Indian J Pediatr,2017:84(2), 139–143. https://doi.org/10.1007/S12098-016-2232-X/TABLES/1*
33. *Flu Symptoms & Complications | CDC. (n.d.). Retrieved March 31, 2022, from https://www.cdc.gov/flu/symptoms/symptoms.htm*
34. *Monto, A. S. Epidemiology of influenza. Vaccine, 26 (SUPPL. 4) ,2008:D45–D48. https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2008.07.066*
35. *Li, H., & Cao, B. Pandemic and Avian Influenza A Viruses in Humans: Epidemiology, Virology, Clinical Characteristics, and Treatment*

Strategy. Clin Chest Med, 2017:38(1), 59–70. https://doi.org/10.1016/J.CCM.2016.11.005.

36. *Rajapakse N, Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. Paediatr Int Child Health. 2021 Feb;41(1):36-55. doi: 10.1080/20469047.2020.1781356. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32584199.*
37. *Kesheh, M. M., Hosseini, P., Soltani, S., et al An overview on the seven pathogenic human coronaviruses. Rev Med Virol, 2022:32(2), e2282. https://doi.org/10.1002/RMV.2282.*
38. *Liu, P., Xu, M., Cao, L., et al. Impact of COVID-19 pandemic on the prevalence of respiratory viruses in children with lower respiratory tract infections in China. Virol J.2021:18(1). doi: 10.1186/s12985-021-.*
39. *Friedman, N., Alter, H., Hindiyeh, M., et al. Human Coronavirus Infections in Israel: Epidemiology, Clinical Symptoms and Summer Seasonality of HCoV-HKU1. Viruses 2018, Vol. 10, Page 515, 10(10), 515. https://doi.org/10.3390/V10100515.*
40. *Branche, A. R., & Falsey, A. R. Respiratory Viral Infections: Parainfluenza Virus Infection. Semin Respir Crit Care Med., 2016:37(4), 538. https://doi.org/10.1055/S-0036-1584798.*
41. *Glezen, W. P., Frank, A. L., Taber, L. H., et al Parainfluenza virus type 3: seasonality and risk of infection and reinfection in young children. J Infect Dis., 1984:150(6), 851–857. https://doi.org/10.1093/INFDIS/150.6.851.*
42. *Moscona, A. Entry of parainfluenza virus into cells as a target for interrupting childhood respiratory disease. J Clin Invest.2005:115(7), 1688–1698. https://doi.org/10.1172/JCI25669.*
43. *Heilman, C. A. From the National Institute of Allergy and Infectious Diseases and the World Health Organization: Respiratory Syncytial and Parainfluenza Viruses. J Infect Dis., 1990:161(3), 402–406. https://doi.org/10.1093/INFDIS/161.3.402.*
44. *Schomacker, H., Schaap-Nutt, A., Collins, P. L., et al. Pathogenesis of acute respiratory illness caused by human parainfluenza viruses.*

Curr Opin Virol., 2012:2(3), 294–299. https://doi.org/10.1016/J.COVIRO.2012.02.001

45. *Welliver, R. C., Wong, D. T., Sun, M.,et al. Parainfluenza virus bronchiolitis. Epidemiology and pathogenesis. Am J Dis Child. 1986:140(1), 34–40. https://doi.org/10.1001/ARCHPEDI.1986.02140150036029*
46. *Charlton, C. L., Babady, E., Ginocchio, C. C., et al. Practical guidance for clinical microbiology laboratories: Viruses causing acute respiratory tract infections. Clin Microbiol Rev, 2019:32(1). https://doi.org/10.1128/CMR.00042-18/ASSET/41B0F3BB-FAE2-41E5-9342-25029343E7C6/ASSETS/GRAPHIC/ZCM0011926520002.JPEG*
47. *Fathima, S., Simmonds, K., Invik, et al. Use of laboratory and administrative data to understand the potential impact of human parainfluenza virus 4 on cases of bronchiolitis, croup, and pneumonia in Alberta, Canada. BMC Infect Dis., 2016:16(1). https://doi.org/10.1186/S12879-016-1748-Z*
48. *Flu Activity & Surveillance | CDC. (n.d.). Retrieved December 29, 2021, from https://www.cdc.gov/flu/weekly/fluactivitysurv.htm*
49. *Siegel, J. D., Rhinehart, E., Jackson, M., et al. Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings Antimicrob Resist Infect Control. 2019:31827775*
50. *Maykowski, P., Smithgall, M., Zachariah, P., et al Seasonality and clinical impact of human parainfluenza viruses. Influenza Other Respir Viruses. 2018:12(6), 706–716. https://doi.org/10.1111/IRV.12597.*
51. *DeGroote, N. P., Haynes, A. K., Taylor, C., et al. Human parainfluenza virus circulation, United States, 2011–2019. J Clin Virol., 2020:124, 104261. https://doi.org/10.1016/J.JCV.2020.104261*
52. *Lynch, J. P., & Kajon, A. E. Respiratory Viral Infections: Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. Semin Respir Crit Care Med., 2016:37(4), 586. https://doi.org/10.1055/S-0036-1584923.*

53. *Bozkaya E. Parainfluenza, adeno, korona ve rinoviruslar. Ankem 2006;20: 248- 253*
54. *Lee, J., Choi, E. H., & Lee, H. J. Comprehensive serotyping and epidemiology of human adenovirus isolated from the respiratory tract of Korean children over 17 consecutive years (1991-2007). J Med Virol., 2010:82(4), 624–631. https://doi.org/10.1002/JMV.21701*
55. *Jones, M. S., Harrach, B., Ganac, R. D., et al. New adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis. J. Virol. 2007:81(11), 5978–5984. https://doi.org/10.1128/JVI.02650-06*
56. *Kalu, S. U., Loeffelholz, M., Beck, E., et al Persistence of Adenovirus Nucleic Acids in Nasopharyngeal Secretions: A Diagnostic Conundrum. Pediatr Infect Dis J., 2010:29(8), 746. https://doi.org/10.1097/INF.0B013E3181D743C8*
57. *Pscheidt, V. M., Gregianini, T. S., Martins et al. Epidemiology of human adenovirus associated with respiratory infection in southern Brazil. Rev Med Virol. 2021:31(4), e2189. https://doi.org/10.1002/RMV.2189.*
58. *Yao, L. H., Wang, C., Wei, T. L., et al. Human adenovirus among hospitalized children with respiratory tract infections in Beijing, China, 2017–2018. Virol. J., 16(1), 2017–2018. https://doi.org/10.1186/S12985-019-1185-X.*
59. *van den Hoogen, B. G., de Jong, J. C., Groen, J., et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. Nat. Med., 2001:7(6), 719. https://doi.org/10.1038/89098*
60. *Schuster, J. E., & Williams, J. V. Human metapneumovirus. Ped. in rev., 2013:34(12), 558–565. https://doi.org/10.1542/pir.34-12-558 (Schuster,2013)*
61. *Kahn, J. S. Epidemiology of human metapneumovirus. Clin. Mic. Rev. 2006:19(3), 546–557. https://doi.org/10.1128/CMR.00014-06/ASSET/98FEC755-245F-4C62-B2E7-B373560CEC23/ASSETS/GRAPHIC/ZCM0030621800005.JPEG*

62. *Williams, J. v., Harris, P. A., Tollefson, et al. Human Metapneumovirus and Lower Respiratory Tract Disease in Otherwise Healthy Infants and Children. 2004:The New Eng. J.of Med., 350(5), 443. https://doi.org/10.1056/NEJMOA025472.*
63. *Hermos, C. R., Vargas, S. O., & McAdam, A. J. Human Metapneumovirus. Clin. in Laboratory Medicine, 2010:30(1), 131. https://doi.org/10.1016/J.CLL.2009.10.002.*
64. *Boivin, G., Mackay, I., Sloots, T. P., et al. Global Genetic Diversity of Human Metapneumovirus Fusion Gene. Emerg Infect Dis., 2004:10(6), 1154. https://doi.org/10.3201/EID1006.031097*
65. *Kahn, J. S. Epidemiology of human metapneumovirus. Clinical Microbiology Reviews, 2006:19(3), 546–557. https://doi.org/10.1128/CMR.00014-06/ASSET/98FEC755-245F-4C62-B2E7-B373560CEC23/ASSETS/GRAPHIC/ZCM0030621800005.JPEG*
66. *Døllner, H., Risnes, K., Radtke, A., et al. Outbreak of human metapneumovirus infection in norwegian children. Pediatr Infect Dis J, 2004:23(5), 436–440. https://doi.org/10.1097/01.INF.0000126401.21779.74*
67. *Hermos, C. R., Vargas, S. O., & McAdam, A. J.. Human Metapneumovirus. Clin. in Lab. Med., 2010:30(1), 131. https://doi.org/10.1016/J.CLL.2009.10.002*
68. *Lambert, S. B., Allen, K. M., Druce, J. D., et al. Community epidemiology of human metapneumovirus, human coronavirus NL63, and other respiratory viruses in healthy preschool-aged children using parent-collected specimens. Pediatrics, 2007:120(4). https://doi.org/10.1542/PEDS.2006-3703.*
69. *Allander, T., Tammi, M. T., Eriksson, M.,et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. Proc Natl Acad Sci U S A., 2005:102(36), 12891–12896. https://doi.org/10.1073/PNAS.0504666102.*

70. *Polo, D., Lema, A., Gándara, E., et al. Prevalence of human bocavirus infections in Europe. A systematic review and meta-analysis. Trans. Emerg. Dis. 2021:14233https://doi.org/10.1111/TBED.*
71. *Martin, E. T., Fairchok, M. P., Kuypers, J et al. Frequent and Prolonged Shedding of Bocavirus in Young Children Attending Daycare. J.I of Inf. Dis. 2010:201(11), 1625. https://doi.org/10.1086/652405.*
72. *Guido, M., Tumolo, M. R., Verri, T., et al. Human bocavirus: Current knowledge and future challenges. World Journal of Gastroenterology, 22(39), 2016:8684–8697. https://doi.org/10.3748/WJG.V22.I39.8684*
73. *Dunne, E., Murad, C., Sudigdoadi, S., et al Carriage of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, and Staphylococcus aureus in Indonesian children: A cross-sectional study. Plos ONE, 2018:13(4). Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5896896/*
74. *Adegbola RA, DeAntonio R, Hill PC, et al. Carriage of Streptococcus pneumoniae and other respiratory bacterial pathogens in low and lower-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2014;9(8):e103293 doi: 10.1371/journal.pone.0103293*
75. *Kebede, D., Admas, A., & Mekonnen, D.Prevalence and antibiotics susceptibility profiles of Streptococcus pyogenes among pediatric patients with acute pharyngitis at Felege Hiwot Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. BMC Mic., 2021:21(1). doi: 10.1186/s12866-021-02196-0*
76. *Oliver, J., Malliya Wadu, E., Pierse, N et al. Group A Streptococcus pharyngitis and pharyngeal carriage: A meta-analysis. PLOS Neglected Tropical Diseases, 2018:12(3), e0006335. doi: 10.1371/journal.pntd.0006335*
77. *Williamson, D., Ritchie, S., Keren, B., et al. Persistence, Discordance and Diversity of Staphylococcus aureus Nasal and Oropharyngeal*

Colonization in School-aged Children. Ped. Inf. Dis. J., 2016:35(7), 744-748. doi: 10.1097/inf.0000000000001173

78. *Esposito, S., Terranova, L., Macchini, F., et al.Staphylococcus aureus colonization and risk of surgical site infection in children undergoing clean elective surgery. Medicine, 2018:97(27), e11097. doi: 10.1097/md.0000000000011097*
79. *Butler, D., & Myers, A. Changing Epidemiology of Haemophilus influenzae in Children. Infectious Disease Clinics Of North America, 32(1), 2018:119-128. doi: 10.1016/j.idc.2017.10.005*
80. *Sheikhi, R., Amin, M., Rostami, S et al. Oropharyngeal Colonization With Neisseria lactamica, Other Nonpathogenic Neisseria Species and Moraxella catarrhalis Among Young Healthy Children in Ahvaz, Iran. Jund. J. Mic. 2015:8(3). doi: 10.5812/jjm.14813.*
81. *Bakaletz, L. Viral–bacterial co-infections in the respiratory tract. Current Opinion In Microbiology, 2017:35, 30-35. doi: 10.1016/j.mib.2016.11.003.*
82. *Smith, A., Adler, F., Ribeiro, R., et al. Kinetics of Coinfection with Influenza A Virus and Streptococcus pneumoniae. Plos Pathogens, 2013:9(3), e1003238. doi: 10.1371/journal.ppat.1003238*
83. *Novotny, L., & Bakaletz, L. Intercellular adhesion molecule 1 serves as a primary cognate receptor for the Type IV pilus of nontypeableHaemophilus influenzae. Cellular Microbiology, 2016:18(8), 1043-1055. doi: 10.1111/cmi.12575*
84. *Revai, K., Dobbs, L., Nair, S et al. Incidence of Acute Otitis Media and Sinusitis Complicating Upper Respiratory Tract Infection: The Effect of Age. Pediatrics, 2007:19(6), e1408-e1412. doi: 10.1542/peds.2006-2881*
85. *Cengizlier, P. D. R.. Çocuklarda Solunum Yolu Hastalıkları . Klinik Tıp Pediatri Dergisi ,2016:8 (6) , 33-42 .Retrieved from https://dergipark.org.tr/tr/pub/ktpd/issue/47772/595784*
86. *Berman S. Otitis media in children. N Engl J Med. 1995: 8;332(23):1560-5. doi: 10.1056/NEJM199506083322307.*

87. Butler, C., & Williams, R. The etiology, pathophysiology, and management of otitis media with effusion. Current Infectious Disease Reports, 2003:5(3), 205-212. doi: 10.1007/s11908-003-0075-x.
88. Dasaraju PV, Liu C. Infections of the Respiratory System. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 93. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8142/?report=classic.
89. TEZER Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, H., & Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ç. Pediatrik Olgularda Ciddi Solunum Yolu İnfeksiyonları. ANKEM Derg, 28(2), 28–31.
90. Number of deaths in children aged <5 years, by cause. Retrieved 5 July 2022, from https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/number-of-deaths
91. 2022. HGSM çocuk ölümleri (2022). Retrieved 17 August 2022, from https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/yayinlar/Kitaplar/Saglik_Bakanliginin_Kurulusunun_100._Yilinda_Turkiyede_Bebek_Olumleri_Durum_Raporu.pdf
92. Troeger, C., Blacker, B., Khalil, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet Inf. Dis., 18(11), 1191-1210. doi: 10.1016/s1473-3099(18)30310-4
93. Tazinya, A., Halle-Ekane, G., Mbuagbaw, L., et al. Risk factors for acute respiratory infections in children under five years attending the Bamenda Regional Hospital in Cameroon. BMC Pulm. Med., 2018:18(1). doi: 10.1186/s12890-018-0579-7
94. Barrow, A., Ayobami, A., Chidozie Azubuike, P et al. Prevalence and Determinants of Acute Respiratory Infections among Children under Five Years in Rural Settings of The Gambia: Evidence from a National Survey. Glob J. Ep. Inf. Dis. 2(1), 23-32. doi: 10.31586/gjeid.2022.247
95. Ghazaly M, Nadel S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. Eur J Pediatr. 2018 Jun;177(6):913-920.

doi: 10.1007/s00431-018-3138-6. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29654399; PMCID: PMC5958152.

96. *Huijskens, E.G., Biesmans, R.C., Buiting, A.G. et al. Diagnostic value of respiratory virus detection in symptomatic children using real-time PCR. Virol 2012:J 9, 276 https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-276*
97. *Rebecca L. Ursin and Sabra L. Klein Sex Differences in Respiratory Viral Pathogenesis and Treatments. An. Rev. Vir. 2021 8:1, 393-414*
98. *Mir, F., Ariff, S., Bhura, M., et al. Risk Factors for Acute Respiratory Infections in Children Between 0 and 23 Months of Age in a Peri-Urban District in Pakistan: A Matched Case–Control Study. Frontiers In Pediatrics, 2022:9. doi: 10.3389/fped.2021.704545*
99. *Anders Koch, Kåre Mølbak, Preben Homøe, Risk Factors for Acute Respiratory Tract Infections in Young Greenlandic Children , Am. J. Ep., Volume 158, Issue 4, 15 August 2003, Pages 374–384, https://doi.org/10.1093/aje/kwg143*
100. *Zhou, B., Niu, W., Liu, F., et al. Risk factors for recurrent respiratory tract infection in preschool-aged children. Ped. Res., 2020:90(1), 223-231. doi: 10.1038/s41390-020-01233-4*
101. *Feddema, J., van der Geest, A., Claassen, E et al. Lower Respiratory Tract Infection Trends in East and South-East Asia: In the Light of Economic and Health Care Development. Glob. Ped. Health, 8, 2333794X2198953. doi: 10.1177/2333794x21989530.*
102. *Jackson, S., Mathews, K., Pulanić, D., et al Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children – a systematic review and meta-analysis. Croatian Medical Journal, 2013:54(2), 110-121. doi: 10.3325/cmj.2013.54.110.*
103. *Rouw, E., von Gartzen, A., & Weißenborn, A. Bedeutung des Stillens für das Kind. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2018:61(8), 945-951. doi: 10.1007/s00103-018-2773-4*
104. *Jones, L., Hashim, A., McKeever, T., et al. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis*

and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis. Respiratory Research, 2011:12(1). doi: 10.1186/1465-9921-12-5

105. Arifeen, S., Black, R., Antelman, G., et al. Exclusive Breastfeeding Reduces Acute Respiratory Infection and Diarrhea Deaths Among Infants in Dhaka Slums. Pediatrics, 2001:108(4), e67-e67. doi: 10.1542/peds.108.4.e67

106. Rehman, M.U., and M. Ishaq. "Prevalence Of Acute Respiratory Infections (ARI) And Its Risk Factors In Under Five Children In Urban And Rural Areas Of Matta, District Swat". Int.l J. Inf. Dis. 2018:73: 230. doi: 10.1016/j.ijid.2018.04.3937.

107. Pneumonia, the forgotten killer of children. Geneva 27: UNICEF/WHO; 2006.

108. Agustina, R., Shankar, A., Ayuningtyas, A., et al. Maternal Agency Influences the Prevalence of Diarrhea and Acute Respiratory Tract Infections Among Young Indonesian children. Mat. Child Health J., 2014:19(5), 1033-1046. doi: 10.1007/s10995-014-1603-z

109. Rahman, M. M., & Shahidullah, M.. Risk factors for acute respiratory infections among the slum infants of Dhaka city. Bang. Med. Res. C. B. ,2001:27(2), 55–62.

110. Arifeen, S., Black, R., Antelman, G., et al. Exclusive Breastfeeding Reduces Acute Respiratory Infection and Diarrhea Deaths Among Infants in Dhaka Slums. Pediatrics, 2001:108(4), e67-e67. doi: 10.1542/peds.108.4.e67

111. Ujunwa, F., & Ezeonu, C. Risk factors for acute respiratory tract infections in under-five children in Enugu Southeast Nigeria. Annals Of Medical And Health Sciences Research, 2014:4(1), 95. doi: 10.4103/2141-9248.126610

112. Tran, T., Mostafa, E., Tawfik, G., et al. Efficacy of face masks against respiratory infectious diseases: a systematic review and network analysis of randomized-controlled trials. Journal Of Breath Research, 2001:15(4), 047102. doi: 10.1088/1752-7163/ac1ea5

113. *Jefferson, T., Del Mar, C., Dooley, L., et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Coch. Database Sys. Rev., 2020(11). doi: 10.1002/14651858.cd006207.pub5*

114. *Colosia, A., Masaquel, A., Hall, C., et al. Residential crowding and severe respiratory syncytial virus disease among infants and young children: A systematic literature review. BMC Inf. Dis. 2012(1). doi: 10.1186/1471-2334-12-95.*

115. *De Lusignan, S., McGee, C., Webb, R., et al. Conurbation, Urban, and Rural Living as Determinants of Allergies and Infectious Diseases: Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre Annual Report 2016-2017. JMIR Pub. Health Surv.,2018: 4(4), e11354. doi: 10.2196/11354.*

116. *Gessner, B. Lack of Piped Water and Sewage Services is Associated with Pediatric Lower Respiratory Tract Infection in Alaska. The Journal Of Pediatrics, 2008:152(5), 666-670. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.10.049*

117. *Zeru, T., Berihu, H., Buruh, G et al . Magnitude and factors associated with upper respiratory tract infection among under-five children in public health institutions of Aksum town, Tigray, Northern Ethiopia: an institutional based cross-sectional study. Pan Afr. Med. J., 202036. doi: 10.11604/pamj.2020.36.307.17849*

118. *Dagne H, Andualem Z, Dagnew B, et al. Acute respiratory infection and its associated factors among children under-five years attending pediatrics ward at University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia: institution-based cross-sectional study. BMC Pediatr. 2020 Feb 28;20(1):93. doi: 10.1186/s12887-020-1997-2. PMID: 32111196; PMCID: PMC7047350.*

119. *Ayeni OA, Walaza S, Tempia S, et al. Mortality in children aged <5 years with severe acute respiratory illness in a high HIV-prevalence urban and rural areas of South Africa, 2009-2013. PLoS One. 2021*

Aug 12;16(8):e0255941. doi: 10.1371/journal.pone.0255941. PMID: 34383824; PMCID: PMC8360538.

120. *Upper Respiratory Tract Infection: Practice Essentials, Background, Pathophysiology.Retrieved 26 July 2022, from https://emedicine.medscape.com/article/302460-overview#a5 ("Upper Respiratory Tract Infection: Practice Essentials, Background, Pathophysiology", 2022)*

121. *Moriyama M, Ichinohe T. 2019. High ambient temperature dampens adaptive immune responses to influenza A virus infection. PNAS 116:3118–25*

122. *Bhattacharyya S, Gesteland PH, Korgenski K, et al. Cross-immunity between strains explains the dynamical pattern of paramyxoviruses. PNAS 112:13396–400*

123. *Linde A, Rotzen-Ostlund M, Zweygberg-Wirgart B, et al Does viral interference affect spread of influenza? Euro Surveill. 2009:14:19354*

124. *Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, et al. 2019. Virus–virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. PNAS 116(52):27142–50.*

125. *Fox SJ, Miller JC, Meyers LA. 2017. Seasonality in risk of pandemic influenza emergence. PLOS Comput. Biol. 13:e1005749*

126. *Arslan, A., Çiçek, C., Ulaş Saz, E., et al. Evaluation of the Performance of a Multiplex PCR Method for the Diagnosis of Viral Respiratory Tract Infections. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2016: doi: 10.5222/tmcd.2016.159.*

127. *Köklü R. Covid- 19 Pandemisi Döneminde Solunum Yolu Enfeksiyonuna Neden Olan Etkenlerin Araştırılması Tıpta Uzmanlık Tezi Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Afyonkarahisar 2021*

128. *NALÇA ERDİN, B. et al. "Comparison of rapid antigen test with RT-PCR in the diagnosis of influenza A (H1N1) PDM09 infection,"*

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2016: https://doi.org/10.5222/tmcd.2015.160.

129. *Franck KT, Schneider UV, Ma CMG, et al Evaluation of immuview RSV antigen test (SSI siagnostica) and BinaxNOW RSV card (alere) for rapid detection of respiratory syncytial virus in retrospectively and prospectively collected respiratory samples. J Med Virol. 2020 Jul 29. doi: 10.1002/jmv.26369.PMID: 32725889.*

130. *Krüttgen A, Cornelissen CG, Dreher M, et al Comparison of the SARS-CoV-2 Rapid antigen test to the real star Sars-CoV-2 RT PCR kit. J Virol Methods. 2021 Feb;288:114024. doi: 10.1016/j.jviromet.2020.114024. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33227341; PMCID: PMC7678421.*

131. *Lynch, J. P., & Kajon, A. E. Respiratory Viral Infections: Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 2016:37(4), 586. https://doi.org/10.1055/S-0036-1584923*

132. *The GenMark ePlex®: another weapon in the syndromic arsenal for infection diagnosis | Future Microbiology. (2022). Retrieved 26 October 2022, from https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/fmb-2018-0258*

133. *Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. WHO, 2020. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331329/WHO-COVID-19- laboratory-2020.4-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (Erişim tarihi 15.06.2021)*

134. *SBA 2021 COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji Ve Tanı. Sağlık Bakanlığı Ankara, 2020. https://Covid19.Saglik.Gov.Tr/Eklenti/39551/0/COVID19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.Pdf (Erişim tarihi 15.06.2021)*

135. *Visseaux, B., Le Hingrat, Q., Collin, G., et al.Evaluation of the QIAstat-Dx Respiratory SARS-CoV-2 Panel, the First Rapid Multiplex*

PCR Commercial Assay for SARS-CoV-2 Detection. Journal Of Clinical Microbiology, 2020:58(8). doi: 10.1128/jcm.00630-20

136. *Arens M. Methods for subtyping and molecular comparison of human viral genomes. Clin Microbiol Rev. 1999;12(4):612-26.*

137. *Kuitunen, I., Artama, M., Haapanen, M., et al. Rhinovirus spread in children during the COVID-19 pandemic despite social restrictions—A nationwide register study in Finland. Journal Of Medical Virology, 2021:93(10), 6063-6067. doi: 10.1002/jmv.27180*

138. *Retrieved 20 July 2022, from https://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2020/04/TND-PalivizumabileRSVProflaksisiOnerileri-2018.pdf*

139. *Anderson EJ, Goldstein M. The Future of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention and Treatment. Infect Dis Ther. 2021 Mar;10(Suppl 1):47-60. doi: 10.1007/s40121-020-00383-6. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33656652; PMCID: PMC7926075.*

140. *Shang, Z., Tan, S., & Ma, D. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. International Journal of Biological Sciences, 2021:17(14), 4073. https://doi.org/10.7150/IJBS.64762*

141. *Moro, M. R., Bonville, C. A., Suryadevara, M., et al. Clinical features, adenovirus types, and local production of inflammatory mediators in adenovirus infections. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2019:28(5), 376–380. https://doi.org/10.1097/INF.0B013E31819075A6*

142. *Kondrich, Janienne; Rosenthal, Michele Influenza in children, Current Opinion in Pediatrics: June 2017 - Volume 29 - Issue 3 - p 297-302 doi: 10.1097/MOP.0000000000000495*

143. *Retrieved 20 July 2022, from https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/vaccines ("Vaccines", 2022)*

144. *Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. MMWR Recomm Rep 2016;65(No. RR-5):1–54. DOI:*

http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6505a1external icon. CDC 2016 Influenza

145. *KAYGUSUZ, S., & GÜL, S. GRİP VE AŞI. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2018:329-344. doi: 10.24938/kutfd.500424*

146. *Jefferson, T., Rivetti, A., Di Pietrantonj, C., et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane Database Of Systematic Reviews, 2018(2). doi: 10.1002/14651858.cd004879.pub5*

147. *Polack, F., Thomas, S., Kitchin, N., et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. New Eng.J Med., 383(27), 2603-2615. doi: 10.1056/nejmoa2034577*

148. *FDA takes key action in fight against COVID-19 by issuing emergency use authorization for first COVID-19 vaccine. News release of the Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, December 11, 2020. (https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-key-action-fight-against-covid-19-issuing-emergency-use-authorization-first-covid-19).*

149. *Frenck, R., Klein, N., Kitchin, N., et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. New England Journal Of Medicine, 2021:385(3), 239-250. doi: 10.1056/nejmoa2107456*

150. *Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B et al. Efficacy and safety of the mrna-1273 SARS-COV-2 vaccine. New England Journal of Medicine, 2021:384(5), 403–416. https://doi.org/10.1056/nejmoa2035389*

151. *US Food & Drug Administration . Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 17, 2020. FDA briefing document. Moderna COVID-19 vaccine [Internet]. US FDA. Published 2020. Updated December 17, 2020. Accessed February 22, 2021. https://www.fda.gov/media/144434/download*

152. *Ali, K., Berman, G., Zhou, H., et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. New England Journal Of Medicine, 2021:385(24), 2241-2251. doi: 10.1056/nejmoa2109522*

153. *Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines.. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines. (2022). Retrieved 5 September 2022, from https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizer-biontech-covid-19-vaccines*

154. *Moderna COVID-19 Vaccines. (2022). Retrieved 5 September 2022, from https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/moderna-covid-19-vaccines*

155. *Mahallawi, W., & Mumena, W.Reactogenicity and Immunogenicity of the Pfizer and AstraZeneca COVID-19 Vaccines. Frontiers In Immunology, 2021:12. doi: 10.3389/fimmu.2021.794642*

156. *Ramasamy, M., Minassian, A., Ewer, K., et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. The Lancet, 2020:396(10267), 1979-1993. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32466-1*

157. *Cai, C., Peng, Y., Shen, E., et al. A comprehensive analysis of the efficacy and safety of COVID-19 vaccines. Molecular Therapy, 2021:29(9), 2794-2805. doi: 10.1016/j.ymthe.2021.08.001*

158. *Ministry of Health. Available at: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Mikrobiyoloji_Referans_Laboratuvarlari_ve_Biyolojik_Urunler_DB/rehberler/UMS_LabTaniRehberi_Cilt_1.pdf (Accessed: October 26, 2022).*

159. *EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics. Retrieved 26 October 2022, from https://www.eucast.org/clinical_breakpoints*

160. *Retrieved 26 October 2022, from https://sbsgm.saglik.gov.tr/Eklenti/43399/0/siy2020-tur-26052022pdf.pdf*

161. *Sahin A, 2021, 2020-2021 Kış Sezonunda Sars Cov-2 Ve Diğer Solunumsal Virüslerin Sürveyansı Yüksek Lisans Tezi Sakarya Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji 2021*

162. *Rouw, E., von Gartzen, A., & Weißenborn, A. Bedeutung des Stillens für das Kind. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz,2018: 61(8), 945-951. doi: 10.1007/s00103-018-2773-4*

163. *Ahuja, N., & Gorain, S.1261 Viral etiology of moderate to severe Acute Lower Respiratory Tract Infection in children from a tertiary care Hospital of Eastern India. Abstracts. doi: 10.1136/archdischild-2021-rcpch.515*

164. *Türk İ, Türk Beş Yaş Altı Çocuklarda Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarına Neden Olan Viral Etkenlerin Araştırılması Tıpta Uzmanlık Tezi Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi 2016*

165. *Tokak, S., Gülseren, Y.D. and Özdemir, M. "Solunum Yolu Enfeksiyonlu çocuklarda Saptanan Viral Etkenlerin Epidemiyolojisi ve Mevsim Dağılımının Belirlenmesi," J. Ped. Inf. 13(4), pp. 192–198. Available at: https://doi.org/10.5578/ced.68564.*

166. *Lei et al. BMC Inf. Dis. (2021) 21:306 https://doi.org/10.1186/s12879-021-05996-*

167. *Kwiyolecha, E., Groendahl, B., Okamo, B., et al (2020). Patterns of viral pathogens causing upper respiratory tract infections among symptomatic children in Mwanza, Tanzania. Scientific Reports 2020 10:1, 10(1), 1–8. https://doi.org/10.1038/s41598-020-74555-2*

168. *Snoeck CJ, Evdokimov K, Xaydalasouk K, et al. Epidemiology of acute respiratory viral infections in children in Vientiane, Lao People's Democratic Republic. J. Med. Virol. 12 May 2021, 93(8):4748-4755 doi: 10.1002/jmv.27004*

169. *Ecemiş T, Özge Yılmaz, Tamer Şanlıdağ et al. Investigation of viral agents by multiplex PCR in children with symptoms of upper respiratory tract infection. J Dr Behcet Uz Child Hosp. 2012; 2(1): 1-5*

170. *Kanberoğlu, G. İ. , Güdeloğlu, E. , Bağ, Ö. & Ecevit, Ç. (2021). Akut alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatan çocuklarda Multiplex-PCR ile saptanan enfeksiyöz etkenlerin değerlendirilmesi . Pamukkale Tıp Dergisi , 14 (3) , 604-610 . doı: 10.31362/patd.812420*

171. *Ogunbayo, A., Mogotsi, M., Sondlane, H., et al. Pathogen Profile of Children Hospitalised with Severe Acute Respiratory Infections during COVID-19 Pandemic in the Free State Province, South Africa. Int. J. Env. Res. Pub. H., 2022:19(16), 10418. doi: 10.3390/ijerph191610418*

172. *Hodjat, P., Christensen, P., Subedi, S., et al The Reemergence of Seasonal Respiratory Viruses in Houston, Texas, after Relaxing COVID-19 Restrictions. Microbiology Spectrum, 2021:9(2). doi: 10.1128/spectrum.00430-21*

173. *BIOFIRE® Syndromic Trends. (2022). Retrieved 26 October 2022, from https://syndromictrends.com/*

174. *Huang, H., Chen, S., Zhang, X., et al. Detection and clinical characteristics analysis of respiratory viruses in hospitalized children with acute respiratory tract infections by a GeXP-based multiplex-PCR assay. J. Clin. Lab. An., 2019:34(4). doi: 10.1002/jcla.23127*

175. *Huijskens, E.G., Biesmans, R.C., Buiting, A.G. et al. Diagnostic value of respiratory virus detection in symptomatic children using real-time PCR. Virol J **9**, 276 (2012). https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-276*

176. *Ferreira, LH, Silva, BG, Giamberardino, HI, et al. The association of breastfeeding and other factors on respiratory virus positivity and severity in hospitalized children. Microbiol Immunol. 2022; 66: 216– 224. https://doi.org/10.1111/1348-0421.12969*

177. *Rylander, E., Eriksson, M., Pershagen, G., et al Wheezing bronchitis in children. Incidence, viral infections, and other risk factors in a defined population.Ped. All. Immunol., 1996:7: 6-11. https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.1996.tb00099.x*

178. *Ouafi, M., Dubos, F., Engelman, I., et al. Rapid syndromic testing for respiratory viral infections in children attending the emergency department during COVID-19 pandemic in Lille, France, 2021–2022. Journal Of Clinical Virology, 2022:153, 105221. doi: 10.1016/j.jcv.2022.105221*

179. *Dattner, I., Goldberg, Y., Katriel, G., et al. The role of children in the spread of COVID-19: Using household data from Bnei Brak, Israel, to estimate the relative susceptibility and infectivity of children. PLOS Computational Biology, 2021:17(2), e1008559. doi: 10.1371/journal.pcbi.1008559*

180. *Irfan, O., Li, J., Tang, K., et al. Risk of infection and transmission of SARS-CoV-2 among children and adolescents in households, communities and educational settings: A systematic review and meta-analysis. Journal Of Global Health, 2021:11. doi: 10.7189/jogh.11.05013*

181. *Martin, B., DeWitt, P., Russell, S., et al. Characteristics, Outcomes, and Severity Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection Among Children in the US National COVID Cohort Collaborative. JAMA Network Open, 2022:5(2), e2143151. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.43151*

182. *Silveyra, P., Fuentes, N., & Rodriguez Bauza, D.Sex and Gender Differences in Lung Disease. Advances In Experimental Medicine And Biology, 2021:227-258. doi: 10.1007/978-3-030-68748-9_14*

183. *Kim, D., Quinn, J., Pinsky, B., et al. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. JAMA, 2020: 323(20), 2085. doi: 10.1001/jama.2020.6266*

184. *Wanga, V., Gerdes, M., Shi, D., et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Children and Adolescents Aged <18 Years Hospitalized with COVID-19 — Six Hospitals, United States, July–August 2021. MMWR. Morbidity And Mortality Weekly Report, 2021: 70(5152), 1766-1772. doi: 10.15585/mmwr.mm705152a3*

185. *The impact of the lockdown and the re-opening of schools and day cares on the epidemiology of SARS-CoV-2 and other respiratory infections in children – A nationwide register study in Finland. Eclinicalmedicine, 34, 100807. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100807*

186. *Maldonado, Y., O'Leary, S., Ardura, M., Banerjee, et al. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2021–2022. Pediatrics, 2021:148(4). doi: 10.1542/peds.2021-053745*

187. *Lee, K., Jalal, H., Raviotta, J., Estimating the Impact of Low Influenza Activity in 2020 on Population Immunity and Future Influenza Seasons in the United States. Op. F. Inf. Dis., 2021:9(1). doi: 10.1093/ofid/ofab607*

188. *CDC (2022). Retrieved 21 October 2022, from https://publications.aap.org/pediatrics/article/150/4/e2022059275/189387/Recommendations-for-Prevention-and-Control-of*

189. *Wang, P, Xu, Y, Su, Z, Impact of COVID-19 pandemic on influenza virus prevalence in children in Sichuan, China. J Med Virol. 2022; 1- 7. doi:10.1002/jmv.28204*

190. *Haftalık İnfluenza Raporları. (2022). Retrieved 25 August 2022, from https://grip.gov.tr/tr/2021-2022-haftal%C4%B1k-i%CC%87nfluenza-raporlar%C4%B1.html*

191. *Bancej, C., Rahal, A., Lee, L.,et al National FluWatch mid-season report, 2021–2022: Sporadic influenza activity returns. Canada Communicable Disease Report, 2022:48(1), 39-45. doi: 10.14745/ccdr.v48i01a06*

192. *Müller, N., Wüthrich, D., Goldman, N., et al. Characterising the epidemic spread of influenza A/H3N2 within a city through*

phylogenetics. PLOS Pathogens, 2020:16(11), e1008984. doi: 10.1371/journal.ppat.1008984

193. *Brownstein, J., Kleinman, K., & Mandl, K. Identifying Pediatric Age Groups for Influenza Vaccination Using a Real-Time Regional Surveillance System. American Journal Of Epidemiology,2005: 162(7), 686-693. doi: 10.1093/aje/kwi257*

194. *Timpka, T., Eriksson, O., Spreco, A., et al. Age as a Determinant for Dissemination of Seasonal and Pandemic Influenza: An Open Cohort Study of Influenza Outbreaks in Östergötland County, Sweden. Plos ONE, 2012:7(2), e31746. doi: 10.1371/journal.pone.0031746*

195. *Wang L., et al., Transmission characteristics of different students during a school outbreak of (H1N1) pdm09 influenza in China, 2009. Sci. Rep. 4, 5982 (2014).*

196. *Eames K. T. D., Tilston N. L., Brooks-Pollock E., et al Measured dynamic social contact patterns explain the spread of H1N1v influenza. PLoS Comput. Biol. 8, e1002425 (2012).*

197. *Cauchemez S., Valleron A.-J., Boëlle P.-Y et al Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. Nature 452, 750–754 (2008).* *https://www.cdc.gov/flu/school/index.htm*

198. *Nukiwa-Souma, N., Burmaa, A., Kamigaki, T., et al. Influenza Transmission in a Community during a Seasonal Influenza A(H3N2) Outbreak (2010–2011) in Mongolia: A Community-Based Prospective Cohort Study. Plos ONE, 2012:7(3), e33046. doi: 10.1371/journal.pone.0033046*

199. *Khamenehpour, K., Mahyar, A., Bagherabadi, F., et al. Clinical and Laboratory Findings of Viral Influenza among Children Hospitalized in Qazvin Pediatric Hospital in Iran (2015-2020). Current Pediatric Reviews, 2022:18(2), 144-152. Retrieved from* *https://www.eurekaselect.com/article/120104*

200. *Rotrosen, E., Zaman, K., Feser et al. Influenza Among Young Children in Bangladesh: Clinical Characteristics and Outcomes From a Randomized Clinical Trial. Clinical Infectious Diseases, 2017:65(11), 1914-1920. doi: 10.1093/cid/cix674*

201. *October 2022 Retrieved 11 October 2022, from https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600(18)30496-X.pdf*

202. *Heikkinen T, Ziegler T, Peltola V et al. Incidence of influenza in Finnish children. Pediatr Infect Dis J. 2003 Oct;22(10 Suppl):S204-6. doi: 10.1097/01.inf.0000092187.17911.2e. PMID: 14551475.*

203. *Poole, S., Brendish, N., Tanner, A., et al. Physical distancing in schools for SARS-CoV-2 and the resurgence of rhinovirus. The Lancet Resp. Med, 8(12), e92-e93. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30502-6*

204. *Lee, W., Lemanske, R., Evans, M., et al. Human Rhinovirus Species and Season of Infection Determine Illness Severity. American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine, 2020:186(9), 886-891. doi: 10.1164/rccm.201202-0330oc*

205. *Robin Brittain-Long, Lars-Magnus Andersson, Sigvard Olofsson, et al. Seasonal variations of 15 respiratory agents illustrated by the application of a multiplex polymerase chain reaction assay, Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2012:44:1, 9-17, DOI: 10.3109/00365548.2011.598876*

206. *Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. Arch Dis Child. 2010; 95(1): p.35–41.*

207. *Aponte, F., Taboada, B., Espinoza, M., et al. Rhinovirus is an important pathogen in upper and lower respiratory tract infections in Mexican children. 2015:Vir. J., 12(1). doi: 10.1186/s12985-015-0262-z*

208. *Lee WM, Lemanske RF Jr., Evans MD, et al. Human rhinovirus species and season of infection determine illness severity. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012.186:886–91*

209. *Castañeda-Ribeyro, A., Martins-Luna, J., Verne, E et al. High prevalence and clinical characteristics of respiratory infection by human rhinovirus in children from Lima-Peru during years 2009–2010. PLOS ONE, 2022:17(7), e0271044. doi: 10.1371/journal.pone.0271044*

210. *Di Mattia, G., Nenna, R., Mancino, E., et al. During the COVID-19 pandemic where has respiratory syncytial virus gone? Pediatric Pulmonology, 2021:56(10), 3106–3109. https://doi.org/10.1002/PPUL.25582*

211. *Bardsley, M., Morbey, R., Hughes, H., et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study. 2022 The Lancet Inf. Dis. doi: 10.1016/s1473-3099(22)00525-4*

212. *https://ww2.health.wa.gov.au/Articles/F_I/Infectious-disease-data/Paediatric-Respiratory-Pathogen-reports*

213. *Yanis A, Haddadin Z, Rahman H, et al The Clinical Characteristics, Severity, and Seasonality of RSV Subtypes Among Hospitalized Children in Jordan. Pediatr Infect Dis J. 2021 Sep 1;40(9):808-813. doi: 10.1097/INF.0000000000003193. PMID: 34260483.*

214. *Yu, J., Liu, C., Xiao, Y., et al.Respiratory Syncytial Virus Seasonality, Beijing, China, 2007–2015. Emerging Infectious Diseases, 2019: 25(6), 1127-1135. doi: 10.3201/eid2506.180532*

215. *Heikkinen T,Ojala E, Warris M. Clinical and socioeconomic burden of respiratory syncytial virus infection in chlidrenJ Infect Dis 2017; 215:17–23.*

216. *Jackson, M., Scott, E., Kuypers Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus Across Five Influenza Seasons Among Adults and Children One Year of Age and Older—Washington State, 2011/2012–2015/2016. The Journal Of Infectious Diseases, 2020:223(1), 147-156. doi: 10.1093/infdis/jiaa331*

217. Infectious disease data resources WA Health, Government of Western Australia. Available at: https://ww2.health.wa.gov.au/Articles/F_I/Infectious-disease-data (Accessed: October 27, 2022).

218. Casalegno, J., Ploin, D., Cantais, A., et al. Characteristics of the delayed respiratory syncytial virus epidemic, 2020/2021, Rhône Loire, France. Eurosurveillance, 2021:26(29). doi: 10.2807/1560-7917.es.2021.26.29.2100630

219. Resch B., Wörner C., Özdemir S., et al Respiratory Syncytial Virus Associated Hospitalizations in Infants of 33 to 42 Weeks' Gestation: Does Gestational Age Matter? Klin. Padiatr. 2019; 231:206–211.

220. Atay Ö., Pekcan S., Göktürk B., et al Risk factors and clinical determinants in bronchiolitis of infancy. Turk. Thorac. J. 2020; 21:156–162.

221. Cangiano G., Nenna R., Frassanito A., et al. Bronchiolitis: Analysis of 10 consecutive epidemic seasons. Pediatr. Pulmonol. 2016; 51:1330–1335. doi: 10.1002/ppul.23476.

222. Suleiman-Martos, N., Caballero-Vázquez, A., Gómez-Urquiza, J et al. Prevalence and Risk Factors of Respiratory Syncytial Virus in Children under 5 Years of Age in the WHO European Region: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal Of Personalized Medicine, 2021:11(5), 416. doi: 10.3390/jpm11050416

223. Di Franza, J., Masaquel, A., Barrett, A., et al Systematic literature review assessing tobacco smoke exposure as a risk factor for serious respiratory syncytial virus disease among infants and young children. BMC Pediatrics, 2012:12(1). doi: 10.1186/1471-2431-12-81

224. Shi, T., Balsells, E., Wastnedge, E., Singleton, R., Rasmussen, Z., & Zar, H. et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five

years: Systematic review and meta–analysis. Journal Of Global Health, 2015:5(2). doi: 10.7189/jogh.05.020416

225. Sims, D., Downham, M., McQuillin, J. Respiratory syncytial virus infection in north-east England. BMJ, 1976:2(6044), 1095-1098. doi: 10.1136/bmj.2.6044.1095

226. Rojo, G., Goya, S., Orellana, M., et al. Unravelling respiratory syncytial virus outbreaks in Buenos Aires, Argentina: Molecular basis of the spatio-temporal transmission. Virology, 2017: 508, 118-126. doi: 10.1016/j.virol.2017.04.030

227. Ferolla FM, Soffe J, Mistchenko A, et al. Clinical and epidemiological impact of respiratory syncytial virus and identification of risk factors for severe disease in children hospitalized due to acute respiratory tract infection. Arch Argent Pediatr. 2019 Aug 1;117(4):216-223. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2019.eng.216. PMID: 31339263.

228. Murphy, C., MacLeod, W., Forman, L et al. Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus–Associated Community Deaths in Zambian Infants. Clinical Infectious Diseases, 73(Supplement_3), 2021:S187-S192. doi: 10.1093/cid/ciab453

229. Bruden, D., Singleton, R., Hawk, C., et al. Eighteen Years of Respiratory Syncytial Virus Surveillance. Pediatric Infectious Disease Journal, 2015:34(9), 945-950. doi: 10.1097/inf.0000000000000772

230. Flores P, Rebelo-de-Andrade H, Gonçalves P et al. Bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus in an area of portugal: epidemiology, clinical features, and risk factors. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004 Jan;23(1):39-45. doi: 10.1007/s10096-003-1040-1. Epub 2003 Nov 13. PMID: 14615937.

231. Wang, F., Zhao, L., Zhu, R., Y. et al. Parainfluenza Virus Types 1, 2, and 3 in Pediatric Patients with Acute Respiratory Infections in Beijing During 2004 to 2012. Chinese Medical Journal, 2015:128(20), 2726-2730. doi: 10.4103/0366-6999.167297

232. *Greiff, D., Patterson-Robert, A., Blyth, C et al (2021). Epidemiology and seasonality of human parainfluenza serotypes 1-3 in Australian children. Influenza And Other Respiratory Viruses, 15(5), 661-669. doi: 10.1111/irv.12838*

233. *Han, J., Suh, W., & Han, S. (2022). Seasonal epidemiological and clinical characteristics of pediatric patients with human parainfluenza virus infection by serotype: a retrospective study. Virology Journal, 19(1). doi: 10.1186/s12985-022-01875-2*

234. *Wang, H., Zheng, Y., Deng, J., et al. (2016). Prevalence of respiratory viruses among children hospitalized from respiratory infections in Shenzhen, China. Virology Journal, 13(1). doi: 10.1186/s12985-016-0493-7*

235. *Varghese, L., Zachariah, P., Vargas, C et al. (2017). Epidemiology and Clinical Features of Human Coronaviruses in the Pediatric Population. Journal Of The Pediatric Infectious Diseases Society, 7(2), 151-158. doi: 10.1093/jpids/pix027*

236. *Baillie, V. L., Moore, D. P., Mathunjwa, A., et al (2021). Epidemiology and seasonality of endemic human coronaviruses in South African and Zambian children: A case-control pneumonia study. Viruses, 13(8), 1513. https://doi.org/10.3390/v13081513*

237. *Zhang, Y., Su, L., Chen, Y., Yu, S., Zhang, D et al (2021). Etiology and clinical characteristics of SARS-COV-2 and other human coronaviruses among children in Zhejiang Province, China 2017–2019. Virology Journal, 18(1). https://doi.org/10.1186/s12985-021-01562-8*

238. *Kwiyolecha, E., Groendahl, B., Okamo, B., et al (2020). Patterns of viral pathogens causing upper respiratory tract infections among symptomatic children in Mwanza, Tanzania. Scientific Reports 2020 10:1, 10(1), 1–8. https://doi.org/10.1038/s41598-020-74555-2*

239. *Juliana, A., Tang, M., Kemps, L., et al (2021). Viral causes of severe acute respiratory infection in hospitalized children and association with outcomes: A two-year prospective surveillance study*

in Suriname. PLOS ONE, 16(2), e0247000. doi: 10.1371/journal.pone.0247000

240. *Moriyama, M., Hugentobler, W. J., & Iwasaki, A. (2020). Seasonality of Respiratory Viral Infections. Moriyama, Miyu; Hugentobler, Walter J; Iwasaki, Akiko (2020). Seasonality of Respiratory Viral Infections. Annual Review of Virology, 7(1):Annurev-Virology-012420-022445., 7(1), annurev-virology-012420-022445. https://doi.org/10.1146/ANNUREV-VIROLOGY-012420-022445*

241. *Nichols, G., Gillingham, E., Macintyre, H., et al. (2021). Coronavirus seasonality, respiratory infections and weather. BMC Infectious Diseases, 21(1). doi: 10.1186/s12879-021-06785-2*

242. *Zhou, J., Peng, Y., Peng, X., et al. Human bocavirus and human metapneumovirus in hospitalized children with lower respiratory tract illness in Changsha, China. Influenza And Other Respiratory Viruses, 12(2),2006:279-286. doi: 10.1111/irv.12535*

243. *Manning, A., Russell, V., Eastick, K et al.. Epidemiological Profile and Clinical Associations of Human Bocavirus and Other Human Parvoviruses. The Journal Of Infectious Diseases, 2006:194(9), 1283-1290. doi: 10.1086/508219*

244. *Arnold, J., Singh, K., Spector, S et al. Human Bocavirus: Prevalence and Clinical Spectrum at a Children's Hospital. Clinical Infectious Diseases,2006: 43(3), 283-288. doi: 10.1086/505399*

245. *Karalar, L., Lindner, J., Schimanski, S., et al .Prevalence and clinical aspects of human bocavirus infection in children. Clinical Microbiology And Infection, 2010:16(6), 633-639. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02889.x*

246. *Do, L., Bryant, J., Tran, A., et al. Respiratory Syncytial Virus and Other Viral Infections among Children under Two Years Old in Southern Vietnam 2009-2010: Clinical Characteristics and Disease Severity. PLOS ONE, 2016:11(8), e0160606. doi: 10.1371/journal.pone.0160606*

247. *Williams, J., Edwards, K., Weinberg, G., et al. Population-Based Incidence of Human Metapneumovirus Infection among Hospitalized Children. The J. Inf. Dis., 201(12), 1890-1898. doi: 10.1086/652782*

248. *Davis, C., Stockmann, C., Pavia, A., et al. Incidence, Morbidity, and Costs of Human Metapneumovirus Infection in Hospitalized Children. J. Ped. Inf. Dis. Soc., 2015:5(3), 303-311. doi: 10.1093/jpids/piv027*

249. *Jallow, M., Fall, A., Kiori, D et al. Epidemiological, clinical and genotypic features of human Metapneumovirus in patients with influenza-like illness in Senegal, 2012 to 2016. BMC Inf. Dis., 19(1). doi: 10.1186/s12879-019-4096-y*

250. *Esper, F., Martinello, R., Boucher, D., et al. A 1-Year Experience with Human Metapneumovirus in Children Aged <5 Years. The Journal Of Infectious Diseases, 2004:189(8), 1388-1396. doi: 10.1086/382482*

251. *Davis, C., Stockmann, C., Pavia, A et al. Incidence, Morbidity, and Costs of Human Metapneumovirus Infection in Hospitalized Children. Journal Of The Pediatric Infectious Diseases Society, 2015:5(3), 303-311. doi: 10.1093/jpids/piv027*

252. *Howard, L., Edwards, K., Zhu, Y., et al. Clinical Features of Human Metapneumovirus-Associated Community-acquired Pneumonia Hospitalizations. Clinical Infectious Diseases. 2020:doi: 10.1093/cid/ciaa088*

253. *Lei, C., Yang, L., Lou, C., et al. Viral etiology and epidemiology of pediatric patients hospitalized for acute respiratory tract infections in Macao: a retrospective study from 2014 to 2017. BMC Infectious Diseases, 21(1). doi: 10.1186/s12879-021-05996-x*

254. *Sert S.E, Tıpta Uzmanlık Tezi Ankara/2019 T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu*

Tanısı İle Yatırılarak İzlenen 5 Yaş Altı Çocuk Hastalarda Çoklu Viral Etkenlerin Değerlendirilmesi

255. *AKÇALI, S., YILMAZ, N., GÜLER, Ö., ŞANLİDAĞ1, T., & ANIL, M. (2013). Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda solunum yolu viral etkenlerinin sıklığı. Türk Pediatri Arşivi, 48(3), 215–220. https://doi.org/10.4274/tpa.493*

256. *Ecemiş T, Yılmaz Ö, Şanlıdağ T, et al. Investigation of viral agents by multiplex PCR in children with symptoms of upper respiratory tract infection. J Dr Behcet Uz Child Hosp. 2012; 2(1): 1-5*

257. *Manscbach JM, Piedra PA, Piedra PA, et al. Prospective Multicenter Study of Viral Etiology and Hospital Length of Stay in Children With Severe Bronchiolitis. Arch Pediatr Adolesc Med, 2012. 166(8): p. 700-6*

258. *Çiçek C., Arslan A. , Saz E. U. et al. , Çok G. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda solunum virüslerinin multipleks PCR yöntemi ile eşzamanlı saptanması. Ege Tıp Dergisi. 2015; 54(1): 8-14.*

259. *Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J, 2008. 27(3): p.213/7*

260. *Cebey-López M, Herberg J, Pardo-Seco J, et al. Viral Co-Infections in Pediatric Patients Hospitalized with Lower Tract Acute Respiratory Infections. PLoS One, 2015; 10(9): e0136526.*

261. *Claassen-Weitz, S., Lim, K., Mullally, C., et al. The association between bacteria colonizing the upper respiratory tract and lower respiratory tract infection in young children: a systematic review and meta-analysis. Clinical Microbiology And Infection, 27(9), 1262-1270. doi: 10.1016/j.cmi.2021.05.034*

262. *Greenberg, D., Givon-Lavi, N., Broides, A., et al. The Contribution of Smoking and Exposure to Tobacco Smoke to Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae Carriage in*

Children and Their Mothers. Clinical Infectious Diseases, 42(7), 897-903. doi: 10.1086/500935

263. *Bugova, G., Janickova, M., Uhliarova, B., et al. The effect of passive smoking on bacterial colonisation of the upper airways and selected laboratory parameters in children. Acta Otorhinolaryngologica Italica, 2018:38(5), 431-438. doi: 10.14639/0392-100x-1573*

264. *Van den Bergh, M., Biesbroek, G., Rossen, J., et al. Associations between Pathogens in the Upper Respiratory Tract of Young Children: Interplay between Viruses and Bacteria. Plos ONE, 2012:7(10), e47711. doi: 10.1371/journal.pone.0047711*