

ISPARTA İLİNDE AKUT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU ÖN TANISI OLAN HASTALARDA MULTİPLEKS PCR YÖNTEMİYLE VİRAL VE BAKTERİYEL ETKENLERİN SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF THE PREVALENCE OF VIRAL AND BACTERIAL AGENTS BY MULTIPLEX PCR METHOD IN PATIENTS WITH A PRE-DIAGNOSIS OF ACUTE RESPIRATORY TRACT INFECTION IN ISPARTA PROVINCE

Mümtaz Cem ŞİRİN¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Şirin MC. Isparta İlinde Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu Ön Tanısı Olan Hastalarda Multipleks PCR Yöntemiyle Viral ve Bakteriyel Etkenlerin Sıklığının Araştırılması. Med J SDU 2022; 29(2): 171-178.

Öz

Amaç

Solunum yolu enfeksiyonları, tüm yaş gruplarında en sık karşılaşılan hastalıklardan olup etkenlerin görülme sıklığı ve mevsimsel dağılımı coğrafi bölgeler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Bu çalışmada, Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran hastalarda solunum yolu etkenlerinin prevalansı ve mevsimsel dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 1 Ocak 2019-31 Aralık 2019 tarihleri arasında akut solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı alan hastalardan gönderilen solunum yolu örnekleri, multipleks gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (MRT-PCR) yöntemi (FTD Respiratory Pathogens 21 plus, Fast Track Diagnostics, Luxembourg) ile viral ve bakteriyel etkenlerin varlığı açısından araştırıldı. Yirmisi çocuk, 100'ü erişkin toplam 120 hastanın sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular

Örneklerin 71 (%59.2)'inde bir veya birden fazla etken pozitifliği saptanırken, 49 (%40.8)'unda etken saptanmadı. Çocuk hastaların 9'unda (%45), erişkinlerin 62'sinde (%62) pozitiflik saptandı. Enfeksiyona en sık yol açan viral ve bakteriyel etkenler sırasıyla rinovirüs ve *Streptococcus pneumoniae* olarak belirlendi. Rinovirüs (n=20) ve *S.pneumoniae* (n=16) yıl boyunca saptanırken, koronavirüslerin (n=15) kış ve ilkbahar aylarında, influenza virüsleri (n=9) ve solunum sinsityal virüs (RSV) A/B'nin (n=8) kış aylarında daha sıklıkla enfeksiyona neden oldukları gözlemlendi.

Sonuç

Solunum yolu patojenlerinin moleküler yöntemlerle tanımlanmasına yönelik ilimizde yapılan ilk araştırma özelliğini taşıyan bu çalışmada, çocuklarda ve erişkinlerde en sık saptanan etkenlerin sırasıyla RSV A/B ve rinovirüs olduğu görülmüştür. Solunum yolu enfeksiyonlarından sorumlu viral ve bakteriyel etkenlerin MRT-PCR yöntemiyle eş zamanlı, hızlı ve duyarlı bir şekilde tespiti, gereksiz antibiyotik kullanımının önlen-

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: M.C.Ş. / drmcemsirin@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 02.09.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 24.11.2021

ORCID IDs of the authors: M.C.Ş: 0000-0002-7349-3438

mesi ve enfeksiyon kontrolü açısından klinisyenlere yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Solunum yolu enfeksiyonları, Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu, Solunum virüsleri, Prevalans

Abstract

Objective

Respiratory tract infections are among the most common diseases in all age groups, and the prevalence and seasonal distribution of the agents may differ between geographical regions. This study aimed to determine the prevalence and seasonal distribution of respiratory tract agents in patients admitted to Süleyman Demirel University Research and Practice Hospital.

Material and Methods

Respiratory tract samples sent to the Medical Microbiology Laboratory from patients with a pre-diagnosis of acute respiratory tract infection between January 1, 2019 and December 31, 2019 were investigated for the presence of viral and bacterial agents by multiplex real-time polymerase chain reaction (MRT-PCR) method (FTD Respiratory Pathogens 21 plus, Fast Track Diagnostics, Luxembourg). The results of a total of 120 patients, 20 children and 100 adults, were analyzed retrospectively.

Results

One or more agent positivity was detected in 71 (59.2%) of the samples, while no agent was detected in 49 (40.8%) of the samples. Positivity was detected in 9 (45%) of the pediatric patients and 62 (62%) of the adults. The most common viral and bacterial agents causing infection were determined as rhinovirus and *Streptococcus pneumoniae*, respectively. While rhinovirus (n=20) and *S.pneumoniae* (n=16) were detected throughout the year, it was observed that coronaviruses (n=15) caused infection more frequently in winter and spring months, influenza viruses (n=9) and respiratory syncytial virus (RSV) A/B (n=8) in winter months.

Conclusion

In this study, which is the first research conducted in our province for the identification of respiratory tract pathogens by molecular methods, the most common agents in children and adults were found to be RSV A/B and rhinovirus, respectively. Simultaneous, rapid and sensitive detection of viral and bacterial agents responsible for respiratory tract infections by MRT-PCR method will guide clinicians in terms of preventing unnecessary antibiotic use and infection control.

Keywords: Respiratory tract infections, Multiplex polymerase chain reaction, Respiratory viruses, Prevalence

Giriş

Solunum yolu enfeksiyonları, tüm yaş gruplarında en yaygın görülen hastalıklar arasındadır ve dünya genelinde ciddi bir halk sağlığı sorunudur (1,2). Klinik tablo sağlıklı bireylerde genellikle hafif belirtiler ile seyrederken, enfeksiyon özellikle beş yaş altı çocuklarda, yaşlılarda ve immünsüprese kişilerde ciddi oranda morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir (1,3). Yapılan araştırmalar, solunum yolu enfeksiyonlarının yol açtığı iş gücü kaybı ve tedavi maliyetleri ile ulusal sağlık harcamaları açısından ülke ekonomilerine ağır bir yük getirdiğini göstermektedir (2,4).

Akut solunum yolu enfeksiyonlarının %60-80'inin virüs kaynaklı olduğu bildirilmekle birlikte, etkenlerin görülme sıklığı ve mevsimsel dağılımı ülkeler hatta bölgeler arasında farklılıklar gösterebilmektedir (5,6). Genellikle en sık saptanan virüsler influenza virüs (INF)'ler, insan rinovirüsü (human rhinovirus; HRV), solunum sinsityal virüs (respiratory syncytial virüs; RSV), insan koronavirüsü (human coronavirus; HCoV)'leri ve

parainfluenza virüs (PIV)'lerdir. Enfeksiyonların çoğu kuzey yarımkürede yılın soğuk aylarında görülmekte, özellikle INF'ler Aralık-Nisan aylarında epidemiler yapmaktadır (1,5-7).

Klinik ve radyolojik açıdan virüs ve bakteri kaynaklı akut solunum yolu enfeksiyonlarının birbirinden ayırt edilmesi güçtür. Etkene özgü klinik belirtiler yok denecek kadar azdır. Kesin tanı büyük ölçüde mikrobiyolojik tanı testlerine dayanmaktadır. Bununla birlikte, solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan etkenlerin hızlı ve doğru tanımlanması, antiviral tedaviye zamanında başlanması ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesinin yanı sıra hastanede kalma süresi, nozokomiyal bulaş riski ve tedavi masraflarının azaltılması açısından da büyük öneme sahiptir (2,4,8,9).

Son yıllarda, solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan solunum virüslerini aynı anda saptayabilen çok sayıda nükleik asit amplifikasyon testleri geliştirilmiş ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Multipleks gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (multiplex

lex real-time polymerase chain reaction; MRT-PCR) yönteminin konvansiyonel yöntemler olan hücre kültürü ve direkt floresan antikor testinden daha kısa sürede sonuç verdiği ve daha yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmektedir (5,6,10,11). MRT-PCR tekniğinde, aynı solunum yolu örneğinde tek reaksiyonda birden fazla solunum virüsü ve bakterisi eş zamanlı saptanabilmektedir. Ayrıca bu yöntem klasik solunum virüslerinin yanı sıra hücre kültürü yapılamayan veya güç üreyen insan metapnömovirüsü (human metapneumovirus; HMPV), HCoV-NL63, HCoV-HKU1, insan bokavirüsü (human bocavirus; HBoV) gibi daha yeni etkenlerin de tanımlanmasına olanak sağlamaktadır (11-13). Viral yükün az olduğu örneklerde veya antimikrobiyal tedavi gören hastaların örneklerinde bile viral veya bakteriyel etkenler hassas bir şekilde saptanabilmektedir. Bu avantajlarının yanında test maliyetinin yüksek olması ve deneyimli personel gerektirmesi yöntemin en önemli kısıtlayıcı unsurlarıdır (13,14).

Bu çalışmada, hastanemize başvuran ve akut solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı alan hastalarda solunum yolu etkenlerinin prevalansı ve mevsimsel dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Akut solunum yolu enfeksiyonu semptomlarıyla 1 Ocak 2019-31 Aralık 2019 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran hastaların solunum yolu örneklerine ait MRT-PCR sonuçları retrospektif olarak incelendi. Çalışma öncesinde Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 18.08.2021, Karar No: 264).

Akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalardan alınan solunum yolu örnekleri (nazofarengeal sürüntü, bronkoalveoler lavaj), soğuk zincir kurallarına uyularak viral taşıma besiyeri (UTM, Copan Diagnostics, İtalya) içinde Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ulaştırıldı. Klinik örneklerden nükleik asit ekstraksiyonu, EZ1 Virus Mini Kit v2.0 (Qiagen, Almanya) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda EZ1 Advanced XL (Qiagen, Almanya) cihazında gerçekleştirildi. Solunum yolu örneklerinde virüs ve bakterilere ait nükleik asitlerin (DNA veya RNA) varlığı, FTD Respiratory Pathogens 21 plus (Fast Track Diagnostics, Luxembourg) kiti ile araştırıldı. MRT-PCR tekniğine dayanan bu sistemde, solunum yolu enfeksiyonu etkeni olan 20 virüs ve 5 bakterinin varlığı aynı anda saptanabilmektedir. Kullanılan solunum paneli kiti ile tespit edilebilen etkenler; INF-A, INF-A H1N1, INF-B, HRV, RSV A/B, HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-OC43,

HCoV-NL63, PIV-1, PIV-2, PIV-3, PIV-4, enterovirus (EV), adenovirüs (AdV), insan parekovirüsü (human parechovirus; HPeV), HMPV A/B, HBoV, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* tip b, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae*'dir. Amplifikasyon, floresan ışımının ölçülmesi ve verilerin analizi Rotor-Gene Q 5Plex HRM (Qiagen, Almanya) ısı döngü cihazında üretici firmanın talimatları doğrultusunda gerçekleştirildi.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programı versiyon 20.0 kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Yirmisi (%16.7) çocuk (<18 yaş), 100'ü (%83.3) erişkin, 0-93 yaş (ortalama yaş=42.2) aralığında bulunan toplam 120 hastanın (54 kadın; %45, 66 erkek; %55) sonuçları değerlendirildi. Solunum yolu örneklerinin (118 nazofarengeal sürüntü, 2 bronkoalveoler lavaj) 40 (%33.3)'i poliklinik, 80 (%66.7)'i yatan hastalardan alındı. Örneklerin kliniklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Örneklerin 71 (%59.2)'inde bir veya birden fazla etken pozitifliği saptanırken, 49 (%40.8)'unda etken saptanamadı (Tablo 2). Çocuk hastaların 9'unda (%45), erişkinlerin 62'sinde (%62) pozitiflik tespit edildi. Kadının ve erkeklerdeki pozitiflik oranı sırasıyla %57.4 (31/54) ve %60.6 (40/66), poliklinik ve yatan hastalardaki pozitiflik oranı ise sırasıyla %70 (28/40) ve %53.8 (43/80) olarak belirlendi. Gruplar arasında (çocuk-erişkin, kadın-erkek ve poliklinik-yatan hastalar) etken pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; $p=0.158$, $p=0.723$ ve $p=0.088$).

Yetmiş bir örnekten izole edilen toplam 86 patojenin 60'ını (%69.8) viral etkenler, 26'sını (%30.2) bakteriyel etkenler oluşturdu. Saptanan etkenler sıklık sırasıyla HRV (n=20, %23.3), *S. pneumoniae* (n=16, %18.6), HCoV'lar (n=15, %17.4), INF'ler (n=9, %10.4), *S. aureus* (n=9, %10.4), RSV A/B (n=8, %9.3), PIV-3 (n=5, %5.8), HMPV A/B (n=2, %2.4), EV (n=1, %1.2) ve *C. pneumoniae* (n=1, %1.2) olarak belirlendi. Solunum yolu patojenlerinin çocuk ve erişkin hastalara göre dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir. Çocuklarda en sık RSV A/B'nin (n=4; %36.4), erişkinlerde ise en sık HRV'nin (n=17; %22.7) solunum yolu enfeksiyonlarına yol

Tablo 1 Solunum yolu örneklerinin kliniklere göre dağılımı [n (%)]

Klinik	Örnek sayısı
Enfeksiyon Hastalıkları	43 (35.8)
İç Hastalıkları	24 (20)
Anestezi YBÜ	14 (11.7)
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	12 (10)
Çocuk YBÜ	8 (6.7)
Organ Nakli	8 (6.7)
Diğer klinikler	11 (9.1)
Toplam	120 (100)

Tablo 2 Olguların çocuk ve erişkin hastalara ve cinsiyete göre dağılımı [n (%)]

	Çocuk	Erişkin	Toplam
Etken saptanan olgular	9 (45)	62 (62)	71 (59.2)
Etken saptanmayan olgular	11 (55)	38 (38)	49 (40.8)
Toplam	20 (100)	100 (100)	120 (100)
Etken saptanan kadın olgular	4 (44.4)	27 (43.5)	31 (43.7)
Etken saptanan erkek olgular	5 (55.6)	35 (56.5)	40 (56.3)
Toplam	9 (100)	62 (100)	71 (100)

açan etkenler olduğu görüldü. Bakteriyel etkenler arasında en sık *S. pneumoniae* (n=16) saptandı. HRV, hem kadınlarda (n=9) hem de erkeklerde (n=11) en sık saptanan etken olarak belirlendi. Poliklinik hastalarında en sık HRV (n=9), yatan hastalarda ise en sık *S. pneumoniae* (n=12) tespit edildi.

Koenfeksiyonların (n=13; %10.8) çocuk ve erişkin hastalara göre dağılımı Tablo 4'te sunulmuştur. On bir örnekte iki etken, 2 örnekte ise üç etken varlığı eş zamanlı saptandı. En sık HRV ve *S. pneumoniae* (n=3) birlikteliği görüldü. Çocuk hastalarda koenfeksiyon görülme sıklığı %10 (2/20), erişkin hastalarda ise %11 (11/100) olarak tespit edildi. Koenfeksiyonların görülme oranı, kadın ve erkek hastalarda sırasıyla %5.6 (3/54) ve %15.2 (10/66), poliklinik ve yatan hastalarda

ise sırasıyla %15 (6/40) ve %8.8 (7/80) olarak belirlendi. Gruplar arasında (çocuk-erişkin, kadın-erkek ve poliklinik-yatan hastalar) koenfeksiyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; p=0.895, p=0.092 ve p=0.299).

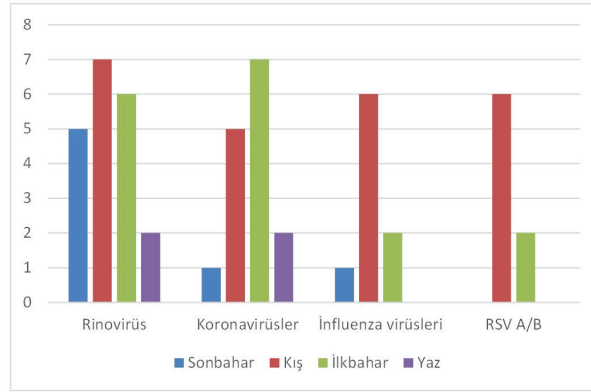
Solunum yolu patojenlerinin mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde, sıklık sırasıyla kış (n=31), ilkbahar (n=30), sonbahar (n=18) ve yaz (n=7) mevsiminde izole edildikleri tespit edildi (Tablo 3). HRV, HCoV'lar ve *S. pneumoniae* yıl boyunca saptanırken, INF'lerin ve RSV A/B'nin özellikle kış ve ilkbahar aylarında daha sıklıkla enfeksiyona yol açtıkları gözlemlendi. En sık saptanan solunum virüslerinin mevsimsel dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tablo 3 Solunum yolu etkenlerinin çocuk ve erişkin hastalara ve mevsimlere göre dağılımı (n)

Etken	Çocuk	Erişkin	Toplam	Sonbahar	Kış	İlkbahar	Yaz
HRV	3	17	20	5	7	6	2
HCoV-229E	2	8	10	-	3	5	2
HCoV-HKU1	-	3	3	1	2	-	-
HCoV-OC43	-	1	1	-	-	1	-
HCoV-NL63	-	1	1	-	-	1	-
INF-A	-	3	3	-	3	-	-
INF-A H1N1	-	1	1	1	-	-	-
INF-B	-	5	5	-	3	2	-
RSV A/B	4	4	8	-	6	2	-
PIV-3	1	4	5	1	-	4	-
HMPV A/B	-	2	2	-	-	2	-
EV	-	1	1	1	-	-	-
<i>S. pneumoniae</i>	1	15	16	7	4	2	3
<i>S. aureus</i>	-	9	9	2	3	4	-
<i>C. pneumoniae</i>	-	1	1	-	-	1	-
Toplam	11	75	86	18	31	30	7

Tablo 4 Koenfeksiyonların çocuk ve erişkin hastalara göre dağılımı (n)

Koenfeksiyonlar	Çocuk	Erişkin	Toplam
HRV + <i>S. pneumoniae</i>	-	3	3
HRV + HCoV-229E	1	1	2
HRV + INF-B	-	1	1
HRV + EV	-	1	1
RSV A/B + HCoV-229E	1	-	1
RSV A/B + <i>S. pneumoniae</i>	-	1	1
INF-B + HCoV-229E	-	1	1
HCoV-HKU1 + <i>S. pneumoniae</i>	-	1	1
HRV + HCoV-229E + PIV-3	-	1	1
HCoV-OC43 + HCoV-NL63 + <i>S. pneumoniae</i>	-	1	1
Toplam	2	11	13



Şekil 1:

En sık saptanan solunum virüslerinin mevsimsel dağılımı

Tartışma

Solunum yolu enfeksiyonlarında, patojen mikroorganizmaların zamanında tespit edilmesi ve uygun antimikrobiyal tedavinin başlatılması, morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır. Farklı solunum yolu etkenleri ile enfekte hastalar benzer klinik ve radyolojik bulgulara sahip olduğundan etyolojik etkenin spesifik olarak tanımlanması ancak mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin uygulanması ile mümkündür. Son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanan ve solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan etkenleri aynı anda yüksek duyarlılıkla saptayabilen MRT-PCR yöntemleri, viral ve bakteriyel enfeksiyon ayırımını sağlayarak doğru ve etkin tedaviye karar verilmesinde büyük rol oynamış ve aynı zamanda bu etkenlerin dağılımı ile ilgili epidemiyolojik verilerin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır (6,8,9,13,15). Solunum yolu etkenlerinin moleküler yöntemlerle tanımlanmasına yönelik ilimizde yapılan ilk araştırma özelliğini taşıyan bu çalışmada, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandeminden önce bir yıllık süre içinde akut solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı alan hastalarda etkenlerin sıklığı araştırılmış ve mevsimsel dağılımı belirlenmiştir.

Moleküler yöntemlerin kullanıldığı çalışmalarda etken saptama oranlarının, kullanılan kite, hasta popülasyonuna ve çalışmanın yapıldığı zaman aralığına bağlı olmak üzere %30.9 ila %96.1 arasında değiştiği bildirilmektedir (8,16). Sunulan çalışmada incelenen örneklerin %59.2'sinde en az bir viral veya bakteriyel etken pozitifliği saptanırken, %40.8'inde herhangi bir etken saptanamamıştır (Tablo 2). Bununla beraber, yaş (çocuk-erişkin), cinsiyet (kadın-erkek) ve klinik (poliklinik-yatan) dağılım açısından pozitiflik oranlarının erişkinlerde (%62), erkeklerde (%60.6) ve poliklinik hastalarında (%70) daha yüksek olduğu gözlen-

miştir. Ülkemizde Çiçek ve ark. (6) tarafından yapılan çalışmada, pozitiflik oranlarının erkeklerde (%33.9) ve poliklinik hastalarında (%40.2) daha yüksek olduğu, ancak çocuk hastalarda (%35.4) etken saptama oranının erişkinlere (%27.3) göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Özellikle virüs kaynaklı solunum yolu enfeksiyonlarının çocuklarda daha sık görüldüğü belirtilmekle birlikte (2,3,16), sunulan çalışmada çocuklarda (%45) erişkinlere (%62) göre etken saptama oranının (istatistiksel olarak anlamlı olmasa da) daha düşük bulunmuş olması, bir yıllık süreçte araştırmaya dahil edilen çocuk hasta sayısının (n=20) az olması nedeniyle olabilir.

Solunum yolu enfeksiyonlarına bakteri, virüs, mantar ve parazitler neden olabilmekle birlikte, enfeksiyonların büyük bir çoğunluğundan virüslerin sorumlu olduğu bilinmektedir (5,6). Bu çalışmada, solunum yolu örneklerinden izole edilen patojenlerin %69.8'ini viral etkenler oluşturmuş ve en sık saptanan virüsler sırasıyla HRV (%23.3), HCoV'lar (%17.4), INF'ler (%10.4), RSV A/B (%9.3), PIV-3 (%5.8), HMPV A/B (%2.4) ve EV (%1.2) olarak belirlenmiştir (Tablo 3). Çocuklarda en sık rastlanılan etken RSV A/B, erişkinlerde ise HRV olmuştur. Etkenlerin dağılımı açısından elde edilen verilerin yurt dışında ve ülkemizde yapılan araştırma verileri ile benzerlik gösterdiği görülmektedir (3,6,8-13,15-20). İstanbul'da Kuşkucu ve ark. (15) tarafından 788 erişkin hasta örneğinin incelendiği bir çalışmada, en fazla saptanan etkenlerin sırasıyla INF'ler (%16.9), HRV (%14.9), HCoV'lar (%8.6) ve RSV A/B (%6.9) olduğu belirtilmiştir. İzmir'de yapılan ve 5102 örneğin araştırıldığı bir çalışmada, erişkin hastalarda en sık saptanan virüslerin sırasıyla INF'ler (%53.8), Adv (%11), RSV (%7.1) ve PIV (%7.1), çocuk hastalarda ise RSV (%24.5), INF'ler (%22.9), PIV (%14.4) ve HRV (%8.6) olduğu tespit edilmiştir (6).

Özdamar ve ark.'nın (13) Kocaeli ve İstanbul illerini kapsayan çalışmasında, incelenen 283 örnek (251 çocuk, 32 erişkin) arasında en sık sırasıyla HRV, AdV, INF'ler ve RSV A/B izole edilmiştir. Bursa'da nötrope-nik 50 erişkin hastanın dahil edildiği bir çalışmada, en sık görülen etkenler sırasıyla HCoV'lar (%49.1), PIV (%24.5), INF'ler (%11.3) ve RSV A/B (%5.7) olarak belirlenmiştir (21).

Ülkemizde moleküler yöntemlerin kullanıldığı çalış-malarda, solunum yolu örneklerinden en sık tespit edilen bakteriyel etkenin *S. pneumoniae* olduğu belir-tilmektedir (14,22-24). Benzer şekilde, bu çalışmada elde edilen bulgular (sırasıyla en sık izole edilen bak-teriyel etkenler; *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *C. pneu-moniae*) bu bilgiyi desteklemektedir. İzmir'de Kanbe-roğlu ve ark. (22) tarafından yapılan çalışmada, en sık saptanan bakteriyel etkenlerin sırasıyla *S. pneumoni-ae* (n=23), *S. aureus* (n=12) ve *M. pneumoniae* (n=5) olduğu bildirilmiştir. Yurt dışında yapılan çalışmalar in-celendiğinde, sıklık dağılımı ülkelere göre değişkenlik göstermekle birlikte, en sık saptanan etken *S.pneu-moniae*'yi genellikle atipik etkenlerin (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), *H. influen-zae* veya *S. aureus*'un izlediği görülmektedir (19,25-27). Bununla birlikte, özellikle nazofarengeal sürüntü örneklerinde *S. aureus* saptanan hastalarda, solunum yolu enfeksiyonu tanısı konulmadan önce nazal kolonizasyon olasılığı göz önünde bulundurularak mole-küler test sonuçları mutlaka klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir.

Birçok klinik araştırmada bir solunum yolu örneğinde aynı anda birden fazla patojen varlığının klinik tabloyu etkilemediği öne sürülmüşse de, koenfeksiyon ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişki hala tartışmalı bir konudur (3,16,28). Bununla birlikte, literatür incelen-diğinde, yapılan çalışmalarda koenfeksiyon saptama oranları ve koenfeksiyonlarda yer alan etkenlerin dağılımı açısından farklı sonuçların elde edildiği gö-rülmektedir. On dokuz farklı araştırmaya ait verile-rin değerlendirildiği bir meta-analizde, koenfeksiyon oranlarının %5 ile %62 arasında değiştiği bildirilmiştir (16). Daha çok çocuk hastaları kapsayan araştırmaların dahil edildiği bu analizde, koenfeksiyonlarda en sık RSV'ye rastlanıldığı ve RSV'ye en fazla eşlik eden etkenlerin AdV, HBoV ve INF-A olduğu belirtilmiştir. Çin'de Zhang ve ark. (20) tarafından yürütülen çok merkezli bir çalışmada, koenfeksiyonlarda en yaygın görülen etkenlerin INF'ler ve HRV olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde Çolak ve ark. (29), koenfeksiyonlarda HCoV'lara en sık eşlik eden etkenin HRV olduğunu belirtmişlerdir. Yurt içinde yapılan başka bir çalış-mada, koenfeksiyon olgularının çoğunun pediatrik yaş grubunda olduğu ve ilk sırada RSV, ikinci sırada

HRV'nin yer aldığı bildirilmiştir (30). Bu çalışmada ise literatür verilerine benzer şekilde, incelenen örneklerin 13'ünde (%10.8) iki veya üç etken varlığı eş zaman-lı saptanmıştır. En sık HRV ve *S. pneumoniae* (n=3) birlikteliği tespit edilmekle birlikte, koenfeksiyonlarda en fazla yer alan etkenlerin sırasıyla HCoV'lar (n=7), HRV (n=5), *S. pneumoniae* (n=4), INF-B (n=2), RSV A/B (n=2), PIV-3 (n=1) ve EV (n=1) olduğu görülmüş-tür (Tablo 4). HCoV'lar ve HRV'nin genellikle soğuk algınlığı şeklinde enfeksiyonlara neden olduğu, ancak diğer solunum yolu etkenleriyle birlikte özellikle yeni-doğanlar, yaşlılar, kronik hastalığı olanlar ve immün-süpresif hastalarda alt solunum yolu hastalıklarına da yol açabildiği bildirilmektedir (4,5,29).

Solunum virüslerine bağlı olarak gelişen akut solu-num yolu enfeksiyonlarının özellikle ılıman iklime sahip coğrafi bölgelerde mevsimsel özellik göster-diği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, solunum vi-rüslerinin kuzey yarımkürede kış ve erken ilkbahar aylarında özellikle Aralık-Nisan ayları arasında daha etkin oldukları belirtilmektedir (1,3-7,12,15,17,18,29-31). Bu çalışmada da bölgemizde, solunum virüsleri-nin çoğunlukla kış ve ilkbahar aylarında etken olarak saptandığı ve yaz aylarında ise etken pozitifliğinin en düşük seviyelere gerilediği görülmüştür (Tablo 3, Şekil 1). HRV ve HCoV'lar, özellikle kış ve ilkbahar ayların-da pik yapmakla birlikte tüm yıl boyunca akut solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilmiştir. INF'ler ile bir-likte RSV A/B'nin de özellikle kış ve ilkbahar aylarında daha sıklıkla enfeksiyona yol açtıkları gözlenmiştir.

Sunulan çalışmanın retrospektif ve tek merkezli ol-ması, nispeten sınırlı sayıda örnek içermesi ve klinik değerlendirme yapılamamış olması gibi birtakım kısıt-layıcı yönlerinin bulunmasına rağmen epidemiyolojik veri açısından literatüre katkı sağlayacağı düşünül-mektedir.

Sonuç

Sonuç olarak, solunum yolu etkenlerinin prevalansı ve mevsimsel dağılımı açısından elde edilen veriler ülke-mizde farklı coğrafi bölgelerde yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Akut solunum yolu enfeksiyo-nu olan hastalardan gönderilen örneklerin %59.2'inde bir veya birden fazla etken pozitifliği saptanmış ve ço-cuklarda en sık rastlanılan etkenin RSV A/B, erişkinler-de ise HRV olduğu görülmüştür. Bölgemizde solunum virüslerinin mevsimsel farklılıklar gösterdikleri ve kış ve ilkbahar aylarında daha aktif oldukları belirlenmiştir. Solunum yolu örneklerinde MRT-PCR ile viral ve bak-teriyel etkenlerin taranması, akut solunum yolu enfek-siyonu olan hastalarda etyolojiyi ortaya koymada hızlı ve etkili bir yöntem olarak düşünülmüştür.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesinde Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmış (Tarih: 18.08.2021, Karar No: 264) ve çalışma "Helsinki Deklarasyonu"na uygun olarak yürütülmüştür.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Kaynaklar

- Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(1):74-98.
- Kesson AM. Respiratory virus infections. *Paediatr Respir Rev* 2007;8(3):240-8.
- Goktas S, Sirin MC. Prevalence and seasonal distribution of respiratory viruses during the 2014-2015 season in Istanbul. *Jundishapur J Microbiol* 2016;9(9):e39132.
- Bayraktar F, Altaş AB, Korukluoğlu G. Solunum Yolu Virüslerinin 2009-2012 Yılları Arasında Ülkemizdeki Mevsimsel Dağılımı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2013;43(2):56-66.
- Mahony JB, Petrich A, Smieja M. Molecular diagnosis of respiratory virus infections. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011;48(5-6):217-49.
- Çiçek C, Arslan A, Karakuş HS, Yalaz M, Saz EU, Pullukçu H, Çok G. Akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda solunum virüslerinin prevalansı ve mevsimsel dağılımı, 2002-2014. *Mikrobiyol Bul* 2015;49(2):188-200.
- Alcaide ML, Bisno AL. Pharyngitis and epiglottitis. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21(2):449-69.
- Uyar M, Kuyucu N, Tezcan S, Aslan G, Taşdelen B. Bronşiyolit tanısı alan 0-2 yaş grubu çocuklarda insan bokavirus ve diğer solunum virüslerinin sıklığının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2014;48(2):242-58.
- Sancaklı Ö, Yeniğün A, Kırdar S. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonunda Nazofaringeal Örneklerde Polimeraz Zincir Reaksiyonu Sonuçları. *J Pediatr Inf* 2012;6:84-9.
- Appak Ö, Duman M, Belet N, Sayiner AA. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex polymerase chain reaction in pediatric patients. *J Med Virol* 2019;91(5):731-7.
- Arslan A, Çiçek C, Saz EU, Gülen F, Karakuş HS. Viral Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Tanısında Bir Multiplex PCR Yönteminin Performansının değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2016;46(4):159-64.
- Akçalı S, Yılmaz N, Güler Ö, Şanlıdağ T, Anıl M. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda solunum yolu viral etkenlerinin sıklığı. *Türk Ped Arş* 2013;48(3):215-20.
- Özdamar M, Türkoğlu S. Detection of respiratory pathogens in lower respiratory tract infections by multiplex real time PCR in Kocaeli/Istanbul province in 2015-2017. *Medeniyet Med J* 2018;33(3):188-94.
- Şamlıoğlu P, Karaca Derici Y, Yılmaz N, Hancı S. Alt Solunum Yolu İnfeksiyonlarında Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Saptanan Bakteriyel Etkenlerin Değerlendirilmesi. *FLORA* 2020;25(1):28-32.
- Kuşkucu MA, Mete B, Tabak F, Midilli K. Yetişkinlerde Solunum Yolu Viral Etkenlerinin 2010-2018 Yılları Arasındaki Prevalansı ve Mevsimsel Dağılımı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2020;50(1): 21-6.
- Goka EA, Vallely PJ, Mutton KJ, Klapper PE. Single and multiple respiratory virus infections and severity of respiratory disease: a systematic review. *Paediatr Respir Rev* 2014;15(4):363-70.
- Maçın S, Fındık D. Viral pathogens and seasonal distribution in respiratory tract infections. *FLORA* 2020;25(1):69-75.
- Dereci S, Çopur Çiçek A, Özkasap S, Mutlu MA, Kocayigit S, Şahin K. Distribution of respiratory viruses which cause lower respiratory tract infection in pediatric age group. *J Coast Life Med* 2015;3(7):547-50.
- Ieven M, Coenen S, Loens K, Lammens C, Coenjaerts F, Vanderstraeten A, ve ark. Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(11):1158-63.
- Zhang D, He Z, Xu L, Zhu X, Wu J, Wen W, ve ark. Epidemiology characteristics of respiratory viruses found in children and adults with respiratory tract infections in southern China. *Int J Infect Dis* 2014;25:159-64.
- Ağca H, Akalın H, Ali R, Çetin ED, Cilo BD, Kazak E, ve ark. Nötropenik Hastaların Solunum Yolu Örneklerinde Viral Etkenlerin Araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg* 2019;49(3):125-31.
- Kanberoğlu G, Güdelloğlu E, Bağ Ö, Ecevit ÇÖ. Akut alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatan çocuklarda Multiplex-PCR ile saptanan enfeksiyöz etkenlerin değerlendirilmesi. *Pam Tıp Derg* 2021;14:604-10.
- Kuruteppe S, Ecemiş T, Özgen A, Biçmen C, Çelik P, Aktoğu Özkan S, ve ark. Toplum Kökenli Pnömonisi Olan Erişkin Hastalarda Konvansiyonel ve Multiplex PCR Yöntemleriyle Bakteriyel Etiyolojinin Araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2012;46(4):523-31.
- Aydemir Y, Aydemir Ö, Pekcan S, Özdemir M. Value of multiplex PCR to determine the bacterial and viral aetiology of pneumonia in school-age children. *Paediatr Int Child Health* 2017;37(1):29-34.
- Bénet T, Sylla M, Messaoudi M, Sánchez Picot V, Telles JN, Diakite AA, ve ark. Etiology and factors associated with pneumonia in children under 5 years of age in Mali: a prospective case-control study. *PLoS One* 2015;10(12):e0145447.
- Honkinen M, Lahti E, Österback R, Ruuskanen O, Waris M. Viruses and bacteria in sputum samples of children with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(3):300-7.
- Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, Chiba N, Murayama SY, Sunakawa K, ve ark. Comprehensive detection of causative pathogens using real-time PCR to diagnose pediatric community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 2008;14(6):424-32.
- Asner SA, Science ME, Tran D, Smieja M, Merglen A, Mertz D. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(6):e99392.
- Çolak M, Aktaş Tapısız A, Güzel Tunçcan Ö, Bozdayı G. COVID-19 pandemisi öncesinde Coronaviridae ailesi pozitifliğinin ve mevsimsel dağılımının; retrospektif olarak değerlendirilmesi (2016-2020). *FLORA* 2020;25(4):480-9.
- Çiçek C, Bayram N, Anıl M, Gülen F, Pullukçu H, Saz EU, ve ark. Solunum virüsleri ve influenza A virus alt tiplerinin multiplex PCR yöntemi ile aynı anda saptanması. *Mikrobiyol Bul* 2014;48(4):652-60.
- Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, Eun BW, Kim NH, Lee JA, ve ark. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005. *Clin Infect Dis* 2006;43(5):585-92.