



**T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ÇOCUKLARDA ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYON
ETKENLERİNİN MULTİPLEKS PCR YÖNTEMİYLE
ARAŞTIRILMASI**

**Tuğba TEKEREK
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL**

**Gaziantep
2024**

T. C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇOCUKLARDA ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYON ETKENLERİNİN
MULTİPLEKS PCR YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI

Tuğba TEKEREK
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL

Gaziantep

2024

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYON ETKENLERİNİN
MULTİPLEKS PCR YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI**

Tuğba TEKEREK

Tez Savunma Tarihi: 11.06.2024
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi
Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL

İmzası

Prof. Dr. Ayşen BAYRAM

Prof. Dr. Yasemin ZER

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

22.05.2024

Tuğba TEKEREK

TEŞEKKÜR

Tez dönemim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, destek, ilgi ve katkılarını esirgemedi yardımcı olan tez danışmanım kıymetli hocam Prof. Dr. Tekin KARSIGİL'e,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Yasemin ZER ve Doç. Dr. Deniz GAZEL'e

Tezimin örnek toplama aşamasında her türlü yardımı ve ilgiyi gösteren tüm Abdulkadir Konukoğlu ASM doktor ve hemşirelerine,

Tezimin mikrobiyoloji laboratuvar ayağında destek ve yardımlarını esirgemeyen Bio. Mustafa Sağlam 'a ve Bio. Mustafa IŞIK 'a,

Zorlu tez sürecimde bana destek olan değerli dostlarım ve mesai arkadaşlarım tüm Abdulkadir Konukoğlu Sağlıklı Hayat Merkezi çalışanlarına,

Bugünlere gelmem sağlayan canım babam Yusuf ARDIÇ'a, beni yalnız bırakmayan her an yanımda olan manevi desteklerini esirgemeyen annem Gül ARDIÇ, kardeşlerim Seda ARDIÇ ve Sıla ARDIÇ'a

Bütün konularda olduğu gibi yüksek lisans eğitimine başlama konusunda beni destekleyen ve sürecin tamamında desteğini esirgemen sevgili eşim Ömer TEKEREK ve ondan çaldığım zamanlar için anlayış gösteren kızım Beril TEKEREK'e

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından TF.YLT.23.17 numaralı proje ile desteklenmiştir.

22.05.2024

Tuğba TEKEREK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLOLAR LİSTESİ	vii
RESİMLER LİSTESİ	viii
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları	5
2.1.1. Nazofarenjit	5
2.1.2. Tonsillofarenjit	5
2.1.3. Otitis Media	5
2.1.4. Akut Rinosinüzit	6
2.1.5 Krup	6
2.2.1. Respiratuvar Sinsityal Virüs	6
2.2.1.1. Mikrobiyolojik Özellik	7
2.2.1.2 Epidemiyoloji ve Klinik	7
2.2.1.3 Laboratuvar Tanı	8
2.2.2 İnfluenza Virüsleri	8
2.2.2.1 Mikrobiyolojik Özellik	8
2.2.2.2 Epidemiyoloji ve Klinik	9
2.2.2.3 Laboratuvar Tanı	9
2.2.3. Parainfluenza virüsü	10
2.2.3.1 Mikrobiyolojik Özellik	10
2.2.3.2 Epidemiyoloji ve Klinik	10
2.2.3.3 Laboratuvar Tanı	11
2.2.4. Adenovirus	11
2.2.4.1 Mikrobiyolojik Özellik	11
2.2.4.2 Epidemiyoloji ve Klinik	12
2.2.4.3 Laboratuvar Tanı	12
2.2.5. Human Rhinovirus	13
2.2.5.1 Mikrobiyolojik Özellik	13

2.2.5.2	Epidemiyoloji ve Klinik.....	13
2.2.5.3	Laboratuvar Tanı.....	14
2.2.6.	Enterovirüsler	15
2.2.6.1	Mikrobiyolojik Özellik	15
2.2.6.2	Epidemiyoloji ve Klinik.....	15
2.2.6.3	Laboratuvar Tanı.....	16
2.2.7.	Human Coronavirüs.....	16
2.2.7.1	Mikrobiyolojik Özellik	16
2.2.7.2	Epidemiyoloji ve Klinik.....	18
2.2.7.3	Laboratuvar Tanı.....	19
2.2.8.	İnsan Metapneumovirus.....	20
2.2.8.1	Mikrobiyolojik Özellik	20
2.2.8.2	Epidemiyoloji ve Klinik.....	20
2.2.8.3	Laboratuvar Tanı.....	21
2.2.9.	Human Bocavirüs	21
2.2.9.1	Mikrobiyolojik Özellik	21
2.2.9.2	Epidemiyoloji ve Klinik.....	22
2.2.9.3	Laboratuvar Tanı.....	22
2.2.10	İnsan Parechovirus.....	23
2.2.10.1	Mikrobiyolojik Özellik.....	23
2.2.10.2	Epidemiyoloji ve Klinik.....	23
2.2.10.3	Laboratuvar Tanı.....	24
2.3.	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Bakteriyel Etkenleri	24
2.3.1.	Streptococcus pneumoniae.....	24
2.3.1.1	Mikrobiyolojik Özellik	24
2.3.1.2	Epidemiyoloji ve Klinik.....	25
2.3.1.3	Laboratuvar Tanı.....	25
2.3.2.	Haemophilus influenza	26
2.3.2.1	Mikrobiyolojik Özellik	26
2.3.2.2	Epidemiyoloji ve Klinik.....	26
2.3.2.3	Laboratuvar Tanı.....	27
2.3.3.	Bordetella pertussis.....	27
2.3.3.1	Mikrobiyolojik Özellik	27
2.3.3.2	Epidemiyoloji ve Klinik.....	28
2.3.3.3	Laboratuvar Tanı.....	29

2.3.4. Mycoplasma pneumoniae	29
2.3.4.1 Mikrobiyolojik Özellik	29
2.3.4.2 Epidemiyoloji ve Klinik.....	29
2.3.4.3 Laboratuvar Tanı.....	30
2.3.5. Legionella pneumophila.....	30
2.3.5.1 Mikrobiyolojik Özellik	30
2.3.5.2 Epidemiyoloji ve Klinik.....	31
2.3.5.3 Laboratuvar Tanı.....	31
2.3.6. Chlamydophila pneumoniae.....	32
2.3.6.1 Mikrobiyolojik Özellik	32
2.3.6.2 Epidemiyoloji ve Klinik.....	32
2.3.6.3 Laboratuvar Tanı.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Hasta seçimi.....	34
3.2. Örneklerin Alınması	34
3.3. Örneklerin Çalışılması.....	34
3.4 İstatiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA SONUÇ.....	45
6. KAYNAKLAR	50
7.EKLER.....	56
7.1 Ek 1: Yerel Etik Kurul Karar Metni	56
8.ÖZGEÇMİŞ.....	58

KISALTMALAR

ADV : Adenovirus

AFS: Alerjik Fungal Sinüzit

ASYE : Alt solunum yolu enfeksiyonu

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

DFA: Direk floresan antikor

ELISA: Enzime bağlı immünosorban yöntem

EV: Entrovirüsler

HA: Hemaglutinin

HBoV : İnsan bokavirüsü

HCoV : İnsan Koronavirüsü

Hib: Haemophilus influenzae tip B

hMPV : İnsan metapneumovirüsü

HPeV: İnsan Parechovirusları

HRV : İnsan rinovirüsleri

ICAM-1 : Hücrelerarası adezyon molekülü

NA: Nöraminidaz

M-PCR : Multipleks PCR

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu

PİV : Parainfluenza virüs

RSV: Respiratuar sinsisyal virüsü

RT-PCR : Revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu

SARS : Şiddetli akut solunum yolu sendromu

ÜSYE : Üst solunum yolu enfeksiyonu

P: Anlamlılık değeri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Multipleks PCR Sonuçları	38
---	----



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: RT- qPCR Program Detayları	35
Tablo 2: Hastaların Yaş Gruplarına Göre Cinsiyetleri	37
Tablo 3: Pozitif Tespit Edilen Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	37
Tablo 4: Etkenlerin Cinsiyete Göre Dağılımı	39
Tablo 5: Etkenlerin Yaş Grupları Arasında Dağılımı	40
Tablo 6: Koenfeksiyonların Cinsiyete Göre Dağılımı	41
Tablo 7: Hastalarda Görülen Semptom Ve Klinik Bulgular	42
Tablo 8: Bakteriyel Etkenlerin Yaş Grupları Ve Cinsiyete Göre Dağılımı	43
Tablo 9: Viral Etkenlerin Yaş Grupları Ve Cinsiyete Göre Dağılımı	43
Tablo 10: Cinsiyete Göre Viral-Bakteriyel Etken Karşılaştırılması	44
Tablo 11 :Yaş Gruplarına Göre Viral-Bakteriyel Etken Karşılaştırılması	44

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Koronavirüsün Geometrik Yapısı (44)	18
Resim 2: Real-Time PCR Cihazı	35
Resim 3 : Sonuç Penceresi	36



ÖZET

ÇOCUKLARDA ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYON ETKENLERİNİN MULTİPLEKS PCR YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI

Tuğba TEKEREK

Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL

56 Sayfa, Mayıs 2024

Tüm yaş gruplarında sık görülen solunum yolu enfeksiyonları, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Virüs ve bakteri kaynaklı solunum yolu enfeksiyonlarının, klinik tabloya ve radyolojik duruma göre birbirinden ayırt edilmesi zordur. Bakteriyel ve viral enfeksiyon ayrımının erken dönemde yapılması, tedavinin başlatılması, mortalite ve morbiditenin azaltılmasında fayda sağlamaktadır. Çeşitli virüsleri ve bakterileri aynı anda kısa sürede tanımlayabilen Multipleks PCR testleri, doğru tedavinin başlatılmasına yardımcı olabilir. Çalışmamıza, Kasım -Aralık 2023 tarihleri arasında Gaziantep Abdulkadir Konukoğlu ASM'ne üst solunum yolu enfeksiyonu şikayetleriyle gelen 0-18 yaş arası 100 hasta dahil edildi. Hastalardan alınan solunum yolu örneklerinde Multipleks PCR ile Adenovirus, influenza A, influenza B, PİV (1, 2, 3, 4), RSV (A/B), hMPV, HBoV, HCoV (HKU, 229E, NL63, OC43), Sars-CoV-2, paraechovirus, enterovirus / rhinovirus, *Streptococcus pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Legionella pneumophila* olmak üzere 18 virüs, 6 bakteri toplam 24 etken araştırıldı. Çalışmada 62 (%62) hastada en az bir etken saptandı. Multipleks PCR sonuçlarına göre en çok tespit edilen bakteriyel etkenler sırasıyla *S.pneumoniae* (n:28), *H. influenzae* (n:21) en sık tespit edilen viral etkenler ise hCoV türleri (n:10), enterovirüs /rhinovirus (n:9)' dür. 38 (%38) hastada negatif sonuç alındı. Koenfeksiyon oranı %18 olarak saptandı. Sonuçlar incelendiğinde pozitif etkenlerin; 50'si (%61.73) bakteriyel, 31'i (%38.27) viral etkendi. Etkenlerin cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde sadece *H. influenzae* 'da erkeklerde kadınlardan anlamlı derecede fazlalık görüldü. Solunum yolu enfeksiyonlarında etkenlerin hızlı moleküler testler ile saptanması antimikrobiyal tedavinin ivedilikle düzenlenmesine olanak sağlayacak ve gereksiz antibiyotik kullanımının engellenmesine katkıda bulunacaktır. Ayrıca, enfeksiyonun yayılımını engellemek için gerekli izolasyon önlemlerinin vakit kaybedilmeden alınmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Multipleks PCR, üst solunum yolu enfeksiyonu, bakteri, virüs, etken.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIOUS AGENTS IN CHILDREN BY MULTIPLEX PCR METHOD

Tuğba TEKEREK

Master's Thesis, Gaziantep University Institute of Health Sciences

Department of Medical Microbiology

Supervisor: Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL

56 Page, May 2024

Respiratory tract infections, which are common in all age groups, are an important public health problem worldwide. It is difficult to distinguish between respiratory tract infections caused by viruses and bacteria based on the clinical picture and radiological status. Differentiating between bacterial and viral infections at an early stage is beneficial in initiating treatment and reducing mortality and morbidity. Multiplex PCR tests, which can identify various viruses and bacteria simultaneously in a short time, can help with proper storage. In our study, 100 patients aged 0-18 years who came to Gaziantep Abdulkadir Konukoğlu Family Health Center with complaints of upper respiratory tract infection between November and December 2023 were included. Respiratory tract samples obtained from patients were analyzed by multiplex PCR for adenovirus, influenza A, influenza B, PIV (1, 2, 3, 4), RSV (A/B), hMPV, HBoV, HCoV (HKU, 229E, NL63, OC43), Sars-CoV-2, parainfluenza, enterovirus/rhinovirus. A total of 24 agents including *Streptococcus pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* and *Legionella pneumophila*, 18 viruses and 6 bacteria were investigated. At least one agent was detected in 62 (62%) patients. According to the results of multiplex PCR, the most frequently detected bacterial agents were *S. pneumoniae* (n:28), *H. influenzae* (n:21) and the most frequently detected viral agents were hCoV species (n:10), enterovirus/rhinovirus (n:9). 38 (38%) patients had negative results. The co-infection rate was 18%. When the results were analyzed, 50 (61.73%) of the positive agents were bacterial and 31 (38.27%) were viral. When the distribution of the agents according to gender was analyzed, only *H. influenzae* was significantly more common in males than females. Detection of the causative agents of respiratory tract infections by rapid molecular tests will enable the immediate organization of antimicrobial treatment and contribute to the prevention of unnecessary antibiotic use. It will also ensure that the necessary isolation measures are taken without delay to prevent the spread of infection.

Keywords: Agent, bacteria, multiplex PCR, upper respiratory tract infectious, virus.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Solunum yolu enfeksiyonları, dünya genelinde görülen ve her yaş grubunu etkileyebilen bir halk sağlığı sorunudur (1). Tüm yaş grupları incelendiğinde Sağlık Bakanlığı 2021 yılı verilerine göre solunum sistemi hastalıkları en sık ölüm nedenleri içinde üçüncü sırada (%13.41) yer almıştır (2). 2022 yılında yayınlanan Türkiye İstatistik Kurumu'nun raporuna göre çocuklarda son altı ay içinde görülen hastalık türleri incelendiğinde üst solunum yolu enfeksiyonu ilk sırada yer alır. Hastalık görülme oranları 0-6 yaş grubunda %31.3, 7-14 yaş grubunda ise %27,1 şeklindedir (3).

Solunum yolu enfeksiyonuna bakteri, virüs ve parazitler yol açabilir. Solunum yolu enfeksiyonlarının %20-60 da etken olarak virüslerin olduğu bildirilmiştir (4). Enfeksiyonun erken dönemlerinde bakteriyel ve viral enfeksiyon ayrımının yapılması, tedavinin başlatılması, mortalite ve morbiditenin önemli ölçüde azaltılmasında fayda sağlamaktadır. Ancak bu enfeksiyonların ayırt etmek zordur. Etkene spesifik klinik semptomlar çok azdır (5).

Son dönemlerde, solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan solunum virüsleri ve bakterilerinin hepsini tek örnekte, tek test ile aynı anda tespit edebilen ve prensip olarak nükleik asit saptama yöntemine dayanan çok sayıda multipleks PCR testi geliştirilmiştir. Klasik yöntemler olan hücre kültürü ve DFA testine göre PCR yönteminin daha kısa sürede sonuç verdiği ve duyarlılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6). Aynı zamanda bu yöntem klasik solunum virüslerinin yanı sıra güç üreyen veya hücre kültürü yapılamayan insan bokavirüsü (HBoV), insan metapnömovirüsü (HMPV), HCoV-HKU1, HCoV-NL63 gibi etkenlerin de tespit edilmesine fırsat vermektedir (6-7).

Bu çalışmada üst solunum yolu enfeksiyonu şikayetleri ile hastaneye başvuran çocuklarda Multipleks PCR yöntemi ile viral ve bakteriyel etkenler araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları

Üst solunum yolu baş ve boyunda yer alan, toraksın üzerinde bulunan; burun, paranasal sinüsler, nazofarenks, orofarenks ve larenks gibi anatomik yapılardan oluşmaktadır. Anatomik olarak bu tanıma uyan yerler ve bu bölgelere ek olarak orta kulağın dahil olduğu kısmı içeren enfeksiyonlara üst solunum yolu enfeksiyonları denir. Örneğin nazofarenjit, tonsillofarenjit, otitis media, akut rinosinüzit ve krup gösterilebilir (8).

2.1.1. Nazofarenjit

Üst solunum yolu enfeksiyonu denilince akla ilk gelen hastalıktır ve en sık görülen akut solunum yolu enfeksiyonudur. Genellikle kendi kendini sınırlayan öksürük, boğaz ağrısı, ateş, burun akıntısı, hışırtı, nasal konjesyon ve baş ağrısı ile karakterize bir klinik tablodur. Serolojik olarak 200'den fazla farklı virus nazofarenjite neden olabilir. Etken olarak sıklıkla Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV), Rhinoviruslar, Parainfluenza virus ve Coronavirus görülür (9).

2.1.2. Tonsillofarenjit

Orofaringeal yapıların tonsilleri de içerecek şekilde yaygın inflamatuvar hastalığına tonsillofarenjit denir (10). Genel olarak klinik tabloda yutkunmada zorlanma, boğaz ağrısı ve ateş gözlemlenir. Viral tonsillofarenjitlerde genellikle ateş ve boğaz ağrısı semptomlarının yanı sıra, konjonktivit, öksürük, burun akıntısı, ses kısıklığı, stomatit, ishal ve döküntüler gibi klinik belirtiler görülebilir. Tonsillit etiyojisinde en sık virüsler rol oynamakla birlikte bakteriyel etkenlerde görülebilmektedir (11).

2.1.3. Otitis Media

Orta kulak boşluğunun östaki tüpü, kulak zarı ve mastoid hava boşluğunu kaplayan mukozanın enflamasyonuna otitis media denmektedir. Ortalama üç hafta sürenlerine akut

otitis media, üç hafta-3 ay arası sürenlere subakut media denmektedir. Hastalık üç aydan fazla devam ederse eğer kronik otitis media olarak adlandırılır. Çocukların yaklaşık %85'inin üç yaşına kadar bir kez otitis media atağı geçirdiği ve çocukların neredeyse yarısının iki kez veya daha fazla otitis media atağı geçirdiği bildirilmiştir (8, 9).

Akut otitis media genellikle nasofarenkste kolonize olan bakterilerden kaynaklanır. En önemlileri; *S.pneumoniae* (%30- 50), *H. influenzae* (%20-30), ve *M. catarrhalis* (%10-20)'dir (12).

2.1.4. Akut Rinosinüzit

Bir veya birden fazla sayıdaki paranasal sinüslerin inflamasyonuna akut sinüzit denmektedir. Nasal mukosa ile paranasal sinüs mukozası birliktelik gösterdiğinden dolayı genellikle akut rinosinüzit olarak adlandırılır. Etken olarak en sık, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* görülür. (13). Fungus kaynaklı sinüs enfeksiyonları da görülebilmektedir. Alerjik fungal sinüzit (AFS), fulminant invazif ve miçetoma (fungus topu) gibi tipleri vardır. AFS tanısı koymak için, nazal polipler, noninvazif hifalar içeren kalın ve yapışkan kıvamlı eozinofilik müsin, BT'de hiperdensiteler gösteren sinüs opasitesi ve cerrahi spesimendeki pozitif fungal kültür gibi yöntemler kullanılır (8).

2.1.5 Krup

Genellikle 3-36 ay arası çocuklarda görülen subglottik bölgelerin enflamasyonu sebebiyle stridor ile ortaya çıkan tablodur. Ateş, stridor ve öksürük gözlemlenir (8). En sık görülen etmenler; influenza virüs, parainfluenza virüs, adenovirus ve RSV' dir (14).

2.2. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Viral Etkenleri

2.2.1. Respiratuvar Sinsityal Virüs

2.2.1.1. Mikrobiyolojik Özellik

İnsan respiratuvar sinsityal virüs (RSV), *Paramyxoviridae* ailesine, *Pneumovirinae* alt familyasına, *Pneumovirus* genusuna ait, zarflı, segmentsiz, tek iplikçikli ve negatif polariteli bir RNA virüsüdür. Genomu, 10 gen içerir ve 11 proteini kodlar (15). RSV' nin antijenik analizi ile RSV-A ve RSV-B şeklinde iki subgrupları tanımlanmıştır. Bu iki grup arasında %81 oranında genomik dizi benzerliği bulunmaktadır. Tipler arasındaki farklılık yüzey glikoproteinlerinden kaynaklanmaktadır. A ve B subgrupları çoğu salgında eş zamanlı olarak bulunur (16).

2.2.1.2 Epidemiyoloji ve Klinik

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre, çocuklarda akut solunum enfeksiyonlarının ortalama %60' ına ve 1 yaş altı bebeklerde ortalama %80' ine RSV neden olmaktadır. Pediatrik bronşiyolit ve pnömoninin en sık sebebi olarak bilinmektedir (17). Neredeyse bütün çocuklar 2 yaşına kadar en az bir defa RSV enfeksiyonu geçirmektedir. En yüksek insidans çocuklarda 2-3 aylık olduğu dönemlerde görülmektedir. Re-enfeksiyon sık görülür. Bunun nedeni hastalık sonrası önemli antikor titreleri olsa dahi kalıcı bağışıklık göstermemesidir. Fakat yüksek titreler hastalığın seyrini hafifletebilir (18).

RSV enfeksiyonunun klinik seyri hastanın yaşı, ek hastalıkları, çevresel maruziyetleri ve önceki enfeksiyon geçmişine bağlı olarak değişebilmektedir. Enfekte hasta kliniği, hafif üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), otitis media, ciddi ve hayati tehlikelere yol açabilen alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) olarak çeşitli şekillerde görülebilir. RSV ile enfekte infantlarda ASYE'nin en sık görülen şekli bronşiolittir ayrıca pnömoni ve krup da görülebilir (15).

İmmun sistemi baskılanmış hastalar ve kanser tedavisi gören hastalarda ÜSYE olarak başlar ve yaklaşık %50 oranında pnömoniye dönüşür. Kemik iliği transplantasyonu olan erişkin hastalarda da %20-80 pnömoni gelişmektedir. Antiviral ilaç kullanılsa dahi mortalite yüksektir (19).

2.2.1.3 Laboratuvar Tanı

RSV enfeksiyonunun tanısında virüsün izolasyonu, antijen saptanması ve serolojik yöntemler kullanılabilir. Virusun inaktive olmaması için transportun gecikmemesi gerekir. DFA testleri ve Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) ile virus antijenleri araştırılır. Hızlı antijen testlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksektir.

RSV, insan fibroblast hücre kültürlerinde ve primer maymun böbrek üretilebilir; ancak yavaş replike olur. Hep-2 hücre kültüründe 4-5 gün içerisinde çok çekirdekli dev hücre oluşumu RSV için karakteristiktir. Shell-vial hücre kültürü ile 2 günde izole edilebilir. Multipleks PCR yöntemleri tercih edilen yöntemler arasındadır. Özgüllüğü ve duyarlılığı yüksektir. Hızlı sonuç vermesi de avantaj sağlamaktadır (20).

2.2.2 İnfluenza Virüsleri

2.2.2.1 Mikrobiyolojik Özellik

Influenza virüsleri, *Orthomyxoviridae* ailesinin üyesi zarflı, genomu negatif polariteli, tek sarmallı RNA virüsleridir. Nükleoprotein antijen çeşitlerine göre A, B ve C olmak üzere 3 tipi bulunmaktadır. Influenza A ve B virüsleri salgınlara yol açabilir, influenza A genellikle daha ağır klinikle seyreder. İnfluenza C virüsü ise daha az oranda görülür ve genellikle hafif klinik belirtilere yol açar (21,22).

İnfluenza A, yapısında bulunan nöraminidaz (NA) ve hemagglütinin (HA) antijenlerindeki farklılıklar nedeniyle ayrıca alt tiplere ayrılır. En az 9 çeşit NA (N1-N9) ve 16 çeşit HA (H1-H16) tanımlanmıştır. İnsanlarda sadece 3 çeşit HA (1-3) ve 2 çeşit NA (1-2) vardır. Son yıllarda yarasalardan, H17 olarak adlandırılan, yeni bir influenza virüsü tanımlanmıştır. İnfluenza B virüslerinin alt tipleri yoktur, ama soylara ayrılabilir. Dolaşımda olan influenza tip B virüsleri ya B / Victoria ya da B / Yamagata soyuna aittir (21,22). Farklı türlerde bulunan alt grupların, birbirleri arasında genetik materyal alışverişine açık olması ve bu şekilde farklı bir virüsün oluşması influenza A virüsünün önemli bir özelliğidir. Bu özellik virüsün; yeni enfeksiyonlar oluşturarak epidemilere ve pandemilere yol açmasını sağlayabilir.

Antijenik değişim; antijen kayması (majör) (antijenik sift) ya da antijen sürüklenmesi yani minor (antijenik drift) değişiklikler şeklinde olur (23).

İnfluenza virüslerinde olan alt tip çeşitliliğinden dolayı, isimlendirilmeleri DSÖ' nün önerdiği formüle göre yapılmaktadır. Bu formüle göre; “virüs tipi/orijin aldığı konak/orijin aldığı coğrafi bölge/izolat numarası/izolasyon yılı (tip A için HA ve NA alt tipleri)” belirtilmekte [A/California/7/2009 (H1N1)], fakat insan izolatlarında orijin aldığı konak belirtilmemektedir (24).

2.2.2.2 Epidemiyoloji ve Klinik

İnfluenza her yıl salgınlar yaparak önemli morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Genellikle epidemilere influenza viruslarının tek bir subtipi hâkim olmaktadır. İnfluenza A/H3N2 virüsleri genellikle yüksek mortaliteyle ilişkilidir (21).

Antijenik drift sonucu oluşan nokta mutasyonlar toplumda epidemilere yol açabilir. Epidemiler ılıman iklim kuşağında, güney yarım kürede Mayıs-Eylül aylarında, kuzey yarım kürede Ekim-Nisan aylarında görülür. Tropikal bölgelerde ise tüm yıl boyunca görülebilir. Ülkemiz influenza epidemiyolojisi bakımından içinde bulunduğu kuzey yarım küre ılıman kuşak özelliğini göstermektedir (25).

Belirtileri arasında; 1-4 günlük inkübasyon süresinden sonra ateş, boğaz ağrısı, baş ağrısı, öksürük, yaygın vücut ağrıları, titreme ve yorgunluk öne çıkmaktadır. Klinik bulgular ve enfeksiyonun şiddeti; yaş, altta yatan hastalık, influenza ile önceki maruziyet, influenzanın tipi veya alt tipine göre değişkenlik gösterir Bazı hastalarda ishal ve kusma görülür. Pnömoni nedeniyle ciddi hastalıklar hatta ölümler olabilir. Ölüm oranı %1,2 kadardır (25).

2.2.2.3 Laboratuvar Tanı

Solunum yolu örneklerinde influenza etkeni; hücre kültürü, nükleik asit temelli testler (NAT) veya antijen arama testleriyle saptanabilir. Kesin tanı kriteri klinik örneklerden influenza virüsünün izolasyonu veya viral nükleik asidin varlığının RT-PCR ile gösterilmesidir. İnfluenza A izole edilen örneklerde alt tiplendirme de yapılması gerekmektedir. Mevsimsel

influenza için solun yolu örneklerinde DFA testi ile influenza virüs antijeninin gösterilmesi veya influenzaya özgül antikor yanıtının gösterilmesi “kesin tanı” koydurur (26).

2.2.3. Parainfluenza virüsü

2.2.3.1 Mikrobiyolojik Özellik

Parainfluenza virüsleri (PIV), insan ve hayvanlarda önemli hastalıklarına neden olan, hızla büyüyen büyük bir virüs grubu olan *Paramyxoviridae* familyasına aittir. Genetik ve antijenik olarak 4 farklı PIV türü vardır (PIV-1, -2, -3 ve -4). PIV-4'ün ayrıca 2 ana alt tipi (A ve B) mevcuttur. PIV-1, PIV-3 Respirovirus cinsinde yer alırken; Rubulavirus cinsinde PIV-2, PIV-4A, PIV-4B yer alır. Bu virüsler zarflıdır ve genomları, segmentsiz, tek zincirli negatif polariteli RNA zinciri üzerinde organize edilmiştir. Yapısal ve biyolojik özelliklerinin büyük bir kısmı birbirine benzese de her biri farklı yaşlarda insanlara bulaşacak ve farklı hastalıklara neden olacak şekilde adapte olmuşlardır (27).

Parainfluenza virusların altı yapısal proteini vardır. Bunlar RNA ile kompleks oluşturmakla görevli nükleokapsit proteini (N), polimeraz kompleksi komponenti olan fosfoprotein (P), biraraya toplanmada ve tomurcuklanmada görev alan matriks proteini (M), füzyon proteini (F), bağlanma hemagglütinasyon ve nöraminidaz aktivitesini sağlayan hemoglütinin nöraminidaz proteini (HN) ve polimeraz kompleksi komponenti olan büyük protein (L) proteinleridir. V proteini İnterferon indüksiyonunda rol alır ve PIV 1-3 de yapısal olmayan protein özelliğindeyken, PIV 2-4 de ise yapısal protein özelliği taşır. C protein ise sadece PIV 2-4 de bulunur (28).

2.2.3.2 Epidemiyoloji ve Klinik

PIV' ler, özellikle çocuklar arasında üst ve alt solunum yolu hastalıklarının önemli nedenleridir. Tüm serotipler, soğuk algınlığı, krup ve bronşiyolit ve zatürre gibi ciddi alt solunum yolu hastalıkları dahil olmak üzere çok çeşitli solunum yolu hastalıklarına neden olabilir. PIV'ler, 5 yaş altı çocuklarda akut solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye

yatışların nedeni olarak RSV den sonra ikinci sırada yer almaktadır. Bu tür hastaneye yatışların %2-17'si PIV enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır. Yetişkinler arasında enfeksiyonların çoğu, üst solunum yolu semptomları olarak ortaya çıkan hafif hastalığa neden olur. Ancak PIV enfeksiyonları daha ciddi hastalıklara da neden olabilir. İleri yaştaki yetişkinler ve bağışıklık sistemi zayıf olan kişiler, ciddi PIV enfeksiyonu açısından yüksek risk altındadır (29).

Her iki yarıkürede de iki yılda bir görülen sonbahar salgınları PIV-1'in ayırt edici özelliğidir. Amerika Birleşik Devletleri'nden gelen raporlar, krup vakalarının en az %50' sinin bu virüsten kaynaklandığını öne sürmektedir. PIV-2'nin, PIV-1 ile iki yılda bir veya PIV-1 ile alternatif yıllarda enfeksiyonlara neden olduğu veya yıllık salgınlara neden olduğu rapor edilmiştir. Bu virüsün en yoğun olduğu sezon sonbahardan kış başlarına kadardır. PIV-2 genellikle PIV-1 veya PIV-3 enfeksiyonlarının gölgesinde kalır. Küçük bebekler (6 aydan küçük) PIV-3 enfeksiyonuna karşı özellikle savunmasızdır. Diğer PIV' lerden farklı olarak PIV-3 enfeksiyonlarının %40' ı yaşamın ilk yılında görülür. Broşiyolit ve pnömoni en sık görülen klinik bulgulardır. PIV-4'ün izolasyonu veya epidemiyolojisi hakkında yalnızca az sayıda çalışma rapor edilmiştir (28).

2.2.3.3 Laboratuvar Tanı

PIV enfeksiyonlarının tanısında, orofarinks veya nazofarenks sekresyonları (sürüntü veya aspirasyon) ve bronkoalveolar lavaj sıvısı gibi klinik örneklerden antijen saptama, hücre kültürü, serolojik yöntemler kullanılabilir. PCR gibi moleküler optimal duyarlılık ve özgüllükleri ile PIV enfeksiyonu tanısında kullanılan hızlı testlerdendir (30).

2.2.4. Adenovirus

2.2.4.1 Mikrobiyolojik Özellik

İnsan adenovirusları (AdV), *Adenoviridae* ailesinde Mastadenovirus cinsinde yer almaktadırlar. Zarfsız, 70 ile 90 nm çapında, ikosahedral simetrlili, çift zincirli DNA virüsleridir. Kübik yapının her bir köşesinde bir fiber olmak üzere 12 fiber vardır. Fiber polipeptidleri tipe özgüdür ve adenovirusların serotiplendirmesinde önem taşır. 5,000 ila

120,000 arasında değişen moleküler ağırlıklığa sahiptirler ve 10 yapısal protein içermektedirler (31). İnsan adenovirusları yapısal özellikleri, genomik dizi farklılıklarına göre 7 tür (AdV-A – AdV-G) içerisinde 51 serotip ve 70'in üzerinde genotip tanımlanmıştır (32).

2.2.4.2 Epidemiyoloji ve Klinik

Adenovirüsler tipik olarak önemli bir mevsimsel dağılım göstermeden genellikle kendi kendini sınırlayan solunum, mide-bağırsak veya konjonktival hastalıklara neden olur. Adenovirüs enfeksiyonları en çok çocuklar, bir arada yaşayan insanlar (üniversite öğrencileri ve askerler gibi) ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar arasında yaygındır (33).

AdV' lerin rezervuarı insandır. Bulaş; doğrudan temas, damlacık yoluyla ve/veya fekal-oral yolla olabilir. Virüs telefon, masa, kapı kolu, kalem gibi yüzeylerde uzun süre canlı kalabildiği için bu yüzeylere temas ile bulaş olabilir (34).

Adenovirusların yol açtığı üst solunum yolu enfeksiyonları genellikle bebek ve küçük çocuklarda; soğuk algınlığı, farenjit veya tonsillit şeklinde görölmektedir. Genellikle tip1'den 7'ye kadar olan adenoviruslar bu klinik tabloya yol açar. Yaklaşık olarak çocukların yarısında tip 1, 2, 5 ve 6, adenoid ve tonsil dokusunda latent olarak yerleşmekte ve virus semptomsuz olarak aylarca dışkı ile atılmaktadır (31).

2.2.4.3 Laboratuvar Tanı

Enfeksiyon bölgesinden kolaylıkla izole edilen adenovirüsler çeşitli etkenlere dirençlidir. Alınan örneklerin erken dönemde alınmış olması ve transportun doğru yapılması gerekmektedir.

AdV' ler, insan servikal kanser hücre kültürü (HeLa), KB, A549 ya da insan epidermoid karsinom hücre kültürü (Hep-2) gibi devamlı insan hücre dizilerinde, insan embriyonik akciğer fibroblastlarında (HELFI, W138, MRC-5) ve diğer embriyonik fibroblastik hücrelerde ürer. Hücrelerin yuvarlaklaşp bir araya toplanması ile üzüm salkımına benzeyen agregasyon şeklinde tipik sitopatik etki oluştururlar. Klasik yöntemler uzun zaman alır. 2 günde Shell vial yöntemi ile virüs izole edilebilmektedir.

Tanı için, EIA ve IFA yöntemleri ile antijen araştırılabilir. İzole edilen virusun identifikasyonunda, EIA, IFA ve lateks aglütinasyonu kullanılabilir (31). 2-4 hafta ara ile toplanmış akut ve konvelasan serum örneklerinde EIA ya da kompleman fiksasyon testi ile özgül antikor aranır. Tanı dört kat titre artışı ile konabilir.

Multipleks PCR son yıllardaki önemli gelişmelerdendir. Moleküler yöntemlerle viral yük tayini de yapılmaktadır (31,35).

2.2.5. Human Rhinovirus

2.2.5.1 Mikrobiyolojik Özellik

Picornaviridae ailesinin ve *Enterovirüs* cinsinin üyeleri olan Human Rhinovirus (HRV) 'ler, zarfsız, ikosahedral simetrik kapsidi bulunan, pozitif polariteli, 7200 nükleotid uzunluğunda, tek sarmallı RNA virüsleridir. Viral genom, 11 protein üretmek üzere parçalanmış tek bir genden oluşur. VP1, VP2, VP3 ve VP4, RNA genomunu kaplayan viral kapsidi oluştururken geri kalan yapısal olmayan proteinler, viral genom replikasyonu ve toplanmasında rol oynar. VP1, VP2 ve VP3 proteinleri virüsün antijenik çeşitliliğinde rol oynarken VP4, RNA' nın kapside bağlanmasında rol oynar.

HRV'ler yakın zamana kadar filogenetik dizi kriterlerine göre HRV-A ve -B şeklinde iki şekilde sınıflandırılıyordu. Klinik örneklerde HRV'nin tanımlanmasına yönelik oldukça hassas moleküler tekniklerin geliştirilmesi yeni bir tür olan HRV-C'nin tanımlanmasına yol açmıştır. HRV-C suşları standart hücre kültüründe çoğalmadığı için muhtemelen keşfedilmelerini geciktirmiştir (36).

HRV' lerin bilinen 113 serotipi vardır. HRV' lerin % 80-90' ı ortak reseptör kullanmaktadır. En önemli reseptörü intrasellüler adesiyon molekül 1 dir (ICAM-I). Bu resptör çok farklı hücrelerin yüzeyinde bulunabilir. Diğer RNA virusları gibi HRV' ler konak hücrenin sitoplazmasında çoğalmaktadır (31).

2.2.5.2 Epidemiyoloji ve Klinik

HRV'ler en yaygın insan solunum yolu virüslerindendir. Milyarlarca insan her yıl HRV ile enfekte olur ve insanların en yaygın hastalığı olan tüm akut üst solunum yolu hastalıklarının en az yarısından HRV'ler sorumludur. Üst solunum yolu enfeksiyonlarına ek olarak, HRV enfeksiyonları bronşiolit, pnömoni ve astım alevlenmesi gibi ciddi alt solunum yolu hastalıklarına kadar çok çeşitli başka klinik tablolara neden olur (37). Rhinovirusların sebep olduğu enfeksiyon tüm yıl boyunca görülür. Toplumda aynı zamanda birden fazla HRV serotipi bulunabilir. Bulaş öksürme, hapşırmaya, aerosollerle, havayla, ellerle, kontamine eşyalara temasla, solunum yollarından olur.

Kuluçka dönemi 2-3 gün sürer. Virüsün burun epitel hücrelerinde replike olmasıyla enfekte hücreler bradikinin ve histamin salgılar, dolayısıyla burun akıntısı başlar. Virus atılımı rinit döneminde en yüksek düzeye çıkar ve 4-5 günde virus atılımı azalır. 2 haftaya kadar düşük titrelerde devam eder. İnflamasyonun kimyasal mediatörleri tarafından semptomlar oluşur. Bol sulu akıntı, hafif boğaz ağrısı, hapşırık nazal konjesyon, baş ağrısı, öksürük, hafif ateş ile karakteristik olan semptomlar yaklaşık 7 gün devam eder. 100'ün üzerinde serogrubu olan rhinovirüslere karşı immünite gelişmesi zordur (31).

2.2.5.3 Laboratuvar Tanı

Semptomların başlamasından sonra mümkün olan en kısa sürede laboratuvar tanısı için örnekler toplanmalıdır. Virüs semptomlar başlamadan 1 gün öncesi ve 6 gün sonrasına kadar izole edilebilir. HRV'ler arasında ortak bir antijen yoktur ve gittikçe artan sayıda serotip tanımlanmıştır; bu sebeple antijen tespit deneyleri kullanılmaz.

İyi tasarlanmış moleküler yöntemler genel tespit için daha hassas olsa da HRV'ler zaman zaman kültürde büyür. HRV'ler orijinal olarak birincil maymun böbrek hücrelerinden izole edilmiştir, ancak bu hücreler yalnızca bazı suşların büyümesini destekler (37). Hücre kültür yöntemleri virüs özellikleri ve patogenezi açısından önem taşımaktadır. Ancak hücre kültürü yönteminde inkübasyon süresinin 14 gün olması ve belirgin sitopatik etki oluşturmamaları nedeniyle son yıllarda moleküler yöntemler tercih edilmektedir. HRV tanısında moleküler yöntem teknikleri olarak RT-PCR, multiplex-PCR ve dizi analizi yöntemleri kullanılmaktadır. Bu testler genel olarak yüksek oranda korunmuş 5' UTR gen

bölgesini hedef almaktadır. Bu bölge yüksek oranda korunmuş olsa dahi enterovirüsler (EV) ile benzerlik göstermektedir ve bu sebeple bu testlerin çoğu EV ile RV' yi ayırt edememektedir. Dizi analizi yöntemleri ile bu ayırım birçok referans laboratuvarında yapılabilir ama rutin laboratuvar tanısında yeri yoktur. Bu ayırım yapılamasa dahi tanıda multipleks PCR testi kullanılarak RV/EV şeklinde saptama yapılmaktadır (38).

2.2.6. Enterovirüsler

2.2.6.1 Mikrobiyolojik Özellik

Enterovirüsler (EV) picornaviridae ailesinin üyeleridir ve dünya çapında çok yaygındır. İnsanlarda 100'den fazla farklı tür tespit edilmiştir ve şu anda A-D olmak üzere dört türe ayrılmıştır. Zarfsız olan Enterovirüsün genomu tek iplikli bir RNA'dır ve yaklaşık 7500 nükleotid uzunluğundadır. VP1, VP2, VP3 ve VP4 olarak adlandırılan kapsit proteinleri mevcuttur. Serotipler arasındaki farklılıklar VP1 geni sayesinde belirlenir. EV taksonomisi önceden poliovirüs, coxsackie virüs A-B ve EV şeklinde sınıflandırılmaktaydı. Ancak moleküler ve biyolojik özelliklerine göre insan EV türleri dört grup olarak enterovirus A, B, C ve D şeklinde sınıflandırıldı ve her tür serotiplere ayrıldı. EV-D68, aside toleransının düşük olması ve 33 °C'de üreyebilmesinden dolayı RV' lere benzemektedir bu sebeple atipik bir EV olarak kabul edilir (39).

2.2.6.2 Epidemiyoloji ve Klinik

Enterovirüslerin dünya çapında her yıl 1 milyardan fazla kişiyi enfekte ettiği tahmin edilmektedir. Bu virüsler için fekal-oral, solunum, transplasental, perinatal dahil olmak üzere çeşitli bulaşma yolları vardır, ancak çoğunluğu fekal-oraldır. Enterovirüs enfeksiyonunun en çok bebeklerde ve küçük çocuklarda görülmektedir. EV enfeksiyonlarının çoğunluğu asemptomatiktir. Çocuklarda genellikle solunum yolu semptomları görülür ve bu sendroma “yaz nezlesi” adı verilir. Tarihsel olarak enterovirüslere bağlı en ciddi hastalıklar çocuk felci ve aseptik menenjit olmuştur. Çocuk felci virüsü artık Kuzey Amerika'da mevcut değildir, ancak enterovirüs aseptik menenjitin en yaygın nedeni olmaya devam etmektedir. Diğer akut enterovirüs sendromları arasında hemorajik konjonktivit, el-ayak-ağız hastalığı, herpangina, Borhnholm hastalığı ve plörodini yer alır (40).

2.2.6.3 Laboratuvar Tanı

Virus izolasyonunun enterovirus enfeksiyonlarının tanısını koymada önemli bir yeri vardır. Tüm olası EV tiplerin üretilmesi isteniyorsa en azından bir insan hücre kültürüne (WI-38, Hep-2, MRC-5) inokülasyon yapılmalıdır. Hücre kültüründe üreyebilen enterovirus serotipleri ise genelde maymun böbrek hücrelerinde üretilmektedir. EV' lerin kültür içinde gelişiminde genellikle sitopatik etki görülür. Enfekte olan hücreler küçülür, yuvarlaklaşır, belirgin nükleer piknoz görülür, refraktil olur ve sonuç olarak dejenere olup besiyerine dökülürler. Ortalama 3,7-8,2 gün arasında sitopatik etki görülmektedir (35).

EV tanısında ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), hızlı sonuç alınması ve virüs izolasyonuna göre yüksek hassasiyet avantajlarından dolayı artık "altın standart" kabul edilmektedir (41).

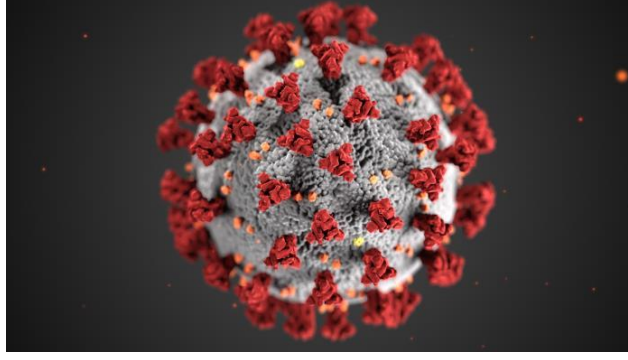
2.2.7. Human Coronavirüs

2.2.7.1 Mikrobiyolojik Özellik

Koronavirüsler, Nidovirales takımı, *Coronaviridae* ailesi, *Orthocoronavirinae* alt ailesi içerisinde yer alırlar. *Orthocoronavirinae* alt ailesi Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus, Deltacoronavirus cinslerine ayrılmaktadır. Alpha ve Betacoronavirus cinsinde bilinen 7 insan koronavirüsü (hCoV) yer alır. Koronavirüs ailesi, develer, sığırlar, kediler gibi memelilerde ve kuşlarda hastalıklara neden olurlar (42). Koronavirüsler (hCoV'ler), bir RNA virüsü için bilinen en büyük genom olan, yaklaşık 26-32 kilobaz büyüklüğünde, tek iplikli, pozitif polariteli RNA genomuna sahip helikal simetrik, zarflı virüslerdir. Büyük olan genomu sayesinde virüsün replikasyonu esnasında konağa daha az bağımlı olmaktadır. Replikasyonu gastrointestinal sistem ve solunum sistemi epitel hücrelerinin sitoplazmasında gerçekleşir. Koronavirüsler, viral genomun 3' ucundan kodlanan membran (M), zarf (E) spike (S), ve nükleokapsid (N) proteini olmak üzere dört ana yapısal proteine sahiptirler. Virionlara tipik şekillerini veren S glikoproteinleri virionun dışında

bulmaktadır. Latince ta anlamına gelen “corona” adı bir ta gibi görüldüğü için verilmiştir (42,43).





Resim 1: Koronavirüsün geometrik yapısı (44)

İnsanlar arasında dolaşımda olan HCoV, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 ve HCoV-OC43 SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 suşları bulunmaktadır (45).

2.2.7.2 Epidemiyoloji ve Klinik

Koronavirüs hastalıklarının salgınları genellikle mevsimseldir. İnsanlarda, çoğunlukla kış aylarında görülen soğuk algınlığı vakalarının %15-30'una koronavirüsler neden olur ve farklı insan koronavirüslerinin salgınları 2-3 yıllık aralıklarla dönüşümlü olarak ortaya çıkar (46).

Genel olarak 229E, OC43 ve NL63 küresel olarak dağıtılmaktadır ve ılıman iklim ülkelerinde ağırlıklı olarak kış mevsiminde bulaşma eğilimi gösterirken, NL63 ise Hong Kong'da yapılan bir çalışmada ilkbahar-yaz aktivite zirvesi göstermiştir (43).

Koronavirüslerin insandan insana kolaylıkla bulaşabilen alt tipleri (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HKU1-CoV) soğuk algınlığına sebep olurken SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 şiddetli akut solunum sendromuna neden olabilir ve hayati tehlikeye yol açan hastalıklar oluşturabilir (45).

Fushan Kenti, Guangdong, Çin'de 19 Kasım 2002 tarihinde ilk ağır akut solunum yolu yetmezliği sendromu (Severe akut respiratory syndrome, SARS), ortaya çıkmıştır. Etkeni genelde hayvanlarda enfeksiyon oluşturan SARS-CoV'dur. Himalaya misk kedileri orjinli olan SARS-CoV'un tesadüfen insanları enfekte ettiği ileri sürülmektedir. 2002-2003 tarihleri arasında ki DSÖ verilerine göre; 9 aylık bir sürede ağır atipik pnömoni kliniği ile seyretmiştir.

Çin'den başlayan salgın 37 ülkeye dağılmıştır. Dünyada 8.422 vaka ve 916 ölüm raporlanmıştır. 2004 yılı sonrası SARS nedeni pandemi düzeyinde vaka bildirilmemiştir (47).

Ürdün'de Eylül 2012'de ortaya çıkan MERS-CoV salgını deveden insana bulaştığı düşünülmektedir ancak bulaşın nasıl olduğu tam olarak bilinmemektedir. İnsandan insana bulaş ise azdır. Suudi Arabistan dışındaki vakaların tamamı bu bölgedeki ülkelere seyahat eden veya bu ülkelerden gelen enfekte olmuş insanlar ile yakın temaslı kişilerdir. Haziran 2018'e kadar devam eden MERS-CoV salgını 5 kıtada, 27 farklı ülkede görülmüş ve 2.494 vaka saptanmıştır. SARS-CoV'de mortalite oranı %10.9 iken bu oran MERS-CoV'de %34.4'dür (47).

2019 yeni koronavirüsü (SARS-CoV-2), Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019'un sonunda ortaya çıkmış yeni bir insan koronavirüsüdür. SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV ile aynı *Betacoronavirüs* cinsine ait olsa da, bu yeni virüs, daha hafif enfeksiyonlarla ilişkili olabilir. Dahası, SARS ve MERS temel olarak hastane kaynaklı yayılımla ilişkilendirilirken, SARS-CoV-2 toplumda çok daha yaygın bir şekilde bulaşmaktadır. Koronavirüs hastalığı (COVID-19), SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili klinik sendromdur. Hafif seyirli bir üst solunum yolu enfeksiyonundan interstisyel pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromuna kadar değişken şiddetlerde görülebilir (48).

2.2.7.3 Laboratuvar Tanı

Kendi kendini sınırlayan enfeksiyon vakalarının çoğunda, hastalık doğal olarak kendi seyrini sürdüreceğinden, koronavirüs tanısı gereksizdir. Ancak bazı klinik ve veterinerlik ortamlarında veya epidemiyolojik çalışmalarda etiyolojik bir ajanın tanımlanması önemli olabilir. Çoklu gerçek zamanlı RT-PCR analizleri geliştirildikçe, dört solunum yolu HCoV'sini tespit edebildiğinden ve ayrıca yeni CoV'lere uyarlanabildiğinden, RT-PCR HCoV tanısı için tercih edilen yöntem haline gelmiştir (49).

2.2.8. İnsan Metapneumovirus

2.2.8.1 Mikrobiyolojik Özellik

Mononegavirales takımına ait olan *Paramyxoviridae* ailesi, *Paramyxovirinae* ve *Pneumovirinae* alt familyalarına bölünmüştür. *Pneumovirinae* alt ailesi ayrıca *Pneumovirus* ve *Metapneumovirus* olmak üzere iki cinse ayrılır. İnsan metapneumovirusu (hMPV), *Metapneumovirus* cinsinin altına yerleştirilir. Zarflı yapıya sahip olan hMPV negatif polariteli, segmentsiz, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. hMPV genomu sekiz gen içerir ve dokuz proteini kodlar. Bu proteinler; nükleoprotein (N proteini), fosfoprotein (P proteini), matris proteini (M proteini), füzyon glikoproteini (F proteini), varsayılan transkripsiyon faktörü (M2-1 proteini), RNA sentezi düzenleyici faktör (M2-2 proteini), küçük hidrofobik glikoprotein (SH proteini), bağlanma glikoproteini (G proteini) ve viral polimeraz (L proteini)'dir.

hMPV'nin A ve B olmak üzere iki genotip olarak var olduğunu göstermiştir. Bağlanma (G) ve füzyon (F) yüzey glikoproteinlerinin dizi değişkenliğine bağlı olarak bu iki genotip ayrıca A1, A2, B1 ve alt gruplara ayrılır. A2 alt grubu yine A2a ve A2b'ye bölünür. Bir çalışma, ana alt grup A'nın altında yer alan ancak A1 veya A2 alt gruplarına girmeyen bir suş tanımlamıştır ve dolayısıyla A ana alt grupta gelişen yeni bir alt grup olabilir (50).

2.2.8.2 Epidemiyoloji ve Klinik

hMPV tüm kıtalarda izole edilmiştir ve mevsimsel bir dağılıma sahiptir. Salgınlar çoğunlukla ilkbahar ve kış aylarında görülür. Yakın zamanda yapılan bir araştırma, hMPV mevsimsel vakalarının zirvesinin, RSV ve influenza enfeksiyonu mevsimlerini takip eden Mart ve Nisan ayları arasında gözlemlendiğini bildirmiştir. Tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Seroprevalans çalışmaları; insanların büyük bir kısmının 5 yaşından önce ve özellikle de 1 yaş öncesi dönemde enfekte olduğunu göstermektedir. Bir solunum yolu enfeksiyonu olan hMPV, havadaki bulaşıcı damlacıklar yoluyla bulaşır (50).

Bir hMPV enfeksiyonunun klinik belirtileri, özellikle küçük çocuklarda, RSV enfeksiyonunun klinik belirtilerinden ayırt edilemez. hMPV hastalarına genellikle bronşiyolit, bronşit ve

zatürre tanısı konur. Ateş, hipoksi, öksürük, üst solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu ve hırıltı gibi yaygın semptomlar gösterirler. Ancak hastaneye yatışların en sık nedenleri bronşiyolit ve zatürredir. hMPV yeniden enfeksiyonu olan genç yetişkinlerde hafif soğuk algınlığı ve grip benzeri semptomlar görülürken, enfekte vakaların küçük bir kısmında ateş görülür. Ancak yaşlı hastalarda yeniden enfeksiyon ciddi semptomlara (pnömoni gibi) ve hatta ölüme yol açabilir. hMPV enfeksiyonları küçük çocuklarda ve yetişkinlerde astım alevlenmelerine yol açabilir. hMPV, KOAH' ın güçlendiricisi olarak görev yapar ve KOAH' ılı hastalar, hMPV enfeksiyonuna daha yatkındır (50).

2.2.8.3 Laboratuvar Tanı

HMPV tespiti için hücre kültüründeki geleneksel virüs izolasyonu, trypsine bağımlıdır ve uzun inkübasyon süreleri ve tipik olmayan hücre çizgileri gerektirir. Son zamanlarda, klinik numunelerde hMPV antijenlerinin tespiti için ticari monoklonal antikorlar kullanıma sunuldu ve bu da virüsün hızlı tespitini teşvik etti. Geleneksel kültüre dayalı teşhisin sınırlamaları ve hMPV' nin genetiğine ilişkin artan bilgi, klinik örneklerde virüslerin hızlı ve spesifik olarak tespit edilmesini sağlayan bir dizi gerçek zamanlı RT-PCR tabanlı tahlilin geliştirilmesine yol açmıştır. hMPV' nin saptanması için RT-PCR' nin kullanımı çeşitli çalışmalarda tanımlanmış ve DFA ve viral kültürden daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu bulunmuştur. Ancak DFA, moleküler analizlere hızlı ve basit bir alternatif sunarak hızlı tanıya olanak sağlar. Bu nedenle, ilk basamak testi olarak DFA' nın ardından DFA negatif numuneler için RT-PCR' nin uygulandığı iki yöntemin bir kombinasyonu, hMPV hızlı ve hassas tespitini sağlamak için en iyi yaklaşım olabilir (51).

2.2.9.Human Bocavirüs

2.2.9.1 Mikrobiyolojik Özellik

2005 yılında İsveçli çocukların solunum yolu sekresyonlarından izole edilen bocavirus, Parvovirüs ailesinin üyelerinden biridir. Bocavirusun tüm genomunun filogenetik analizleri sonrasında, virusun Parvoviridae ailesinde bulunan Bocavirus cinsindeki bovine parvovirusler ve canine minute virus ile yakın ilişkili olduğu gözlemlendi ve bu virüslere benzerliğinden dolayı bu viruslerin bulunduğu Bocavirus cinsine alınarak human Bocavirus (HBoV) olarak

adlandırıldı (52). HBoV; zarfsız, 18-26 nm çapında, ikozahedral kapsidli, yaklaşık 4-6 kb uzunluğunda lineer tek sarmallı genom içeren DNA virüsüdür (53).

2.2.9.2 Epidemiyoloji ve Klinik

HBoV dünya çapında tespit edilmiştir. Şu ana kadar yapılan prevalans çalışmalarının neredeyse tamamı, akut solunum yolu hastalığı olan hastaların (oğunlukla çocuklar) solunum yolu sekresyonları üzerine yapılmıştır ve prevalans oranları %1,5 arasındadır (54).

Çalışmaların çoğu virüsü kış mevsiminde tespit etmiş olsa da, tekli raporlar ilkbahar veya yaz aylarında viral enfeksiyonların sayısının arttığını göstermektedir. Viral bulaşma yolları hakkında şu anda hiçbir bilgi bulunmamaktadır. Ancak HBoV sıklıkla solunum ve dışkı örneklerinde tespit edilebildiğinden, virüsün aerosoller veya doğrudan temas yoluyla bulaştığı varsayılmaktadır (55).

Solunum yolu enfeksiyonu ile uyumlu klinik bulgularla birlikte gastrointestinal ve deri ile ilgili semptomlar klinik tabloda açısından önemlidir. Süt ocukluğu döneminde Bocavirus' un ateşe yol açan bir enfeksiyon etkeni olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Yaklaşık bir hafta süren ateş, öksürük, rinore, dispne, diare, karın ağrısı ve deri bulgularının yanı sıra genel durumu iyi ve hastaneye yatışı gerekmeyen çocuklar olabilmektedir (53).

2.2.9.3 Laboratuvar Tanı

Bugüne kadar HBoV'nin *in vitro* replikasyonuna yönelik hiçbir hücre kültürü sistemi tanımlanmamıştır. Bu nedenle, HBoV enfeksiyonunun tanısı şu ana kadar temel olarak, NP1, viral genlerine özgü çok sayıda primer setinin kullanıldığı farklı PCR teknikleri kullanılarak insan solunum, serum, dışkı ve idrar örneklerinde mevcut viral genomların tespitine dayanmaktadır. Bugüne kadar HBoV 'ye spesifik humoral ve/veya hücrel immün yanıtların çapraz reaksiyonları tanımlanmamıştır (55).

2.2.10 İnsan Parechovirus

2.2.10.1 Mikrobiyolojik Özellik

İnsan Parechovirusları (HPeV) zarfsız, pozitif polariteli, tek sarmallı RNA virüslerinden oluşan geniş bir aile olan Picornaviridae familyasının üyelerindendir (56). Şu ana kadar HPeV'nin 19 subtipi tanımlanmıştır Yaklaşık 50 yıl önce Amerika'da meydana gelen bir salgınında Echovirus tip 22 ve 23 tanımlanmış ancak 1990'lı yıllarda bu virus genomunun dizi analizinin yapılması sonucu diğer Enterovirus'lerden biyolojik ve genetik olarak büyük farklılıklarının olduğu bulunmuştur. Bu sebeple Picornaviridae ailesi içerisinde yeni bir genus tanımlanarak echovirus tip 22 ve 23'ün ismi değiştirilip HPeV tip 1 ve 2 olarak yeniden adlandırılmıştır (57).

HPeV'lerin genomu yaklaşık 7300 baz uzunluğundadır ve genom ikozaedral simetrik kapsid çevrelenmiştir. Kapsid tekrarlayan VP0, VP1 ve VP3'den oluşmuştur. HPeV'lerin genomu tek bir protein kodlamaktadır. HPeV'ler diğer pikornavirus cinslerinden genom yapısı ve replikasyon özellikleri bakımından farklılık göstermektedir (57).

2.2.10.2 Epidemiyoloji ve Klinik

HPeV'ler dünya çapında oldukça yaygın patojenler olup, genellikle çocukları enfekte etmektedir. Ülkemizde HPeV ile ilgili rapor edilen epidemiyolojik araştırma henüz bulunmamaktadır. HPeV enfeksiyonlarının baskın genotiplerine bağlı olarak mevsimsel nitelikleri oldukça değişkenlik göstermektedir. HPeV1 yıl boyunca dolaşmakta ve önemli bir mevsimsel nitelik göstermemektedir (57).

HPeV enfeksiyonlarının çoğu asemptomatiktir veya hafif solunum ve/veya gastrointestinal semptomlarla ilişkilidir. HPeV1'in asemptomatik enfeksiyonla ilişkili olduğu bilinmektedir. HPeV3'ün yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde sepsis benzeri sendrom, menenjit, ensefalit ve hepatit ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (56).

2.2.10.3 Laboratuvar Tanı

HPeV enfeksiyonlarının tanısı hücre kültürü ve moleküler yöntemlerle olmaktadır ancak hücre kültüründe üremeleri çok zordur. Boğaz sürüntüleri, gaita, BOS ve kandan hücre kültürü ile virüsün izolasyonu gerçekleştirilmektedir. HPeV' ler, insan embriyonik akciğer hücre dizileri, tersiyer maymun böbrek hücreleri ve Afrika yeşil maymun böbrek Vero hücrelerinde üreyebilmektedir.

Serolojik testler aracılığıyla enfekte olan kişilerin spesifik antikor yanıtının tespiti ile HPeV tanısı konulabilir. Ancak bu serolojik testlerin uygulanabilmesi için zamana ihtiyaç vardır. Virusların tiplendirilmesinde virusa yönelik serotip spesifik antiserumlar kullanılan serolojik testler kullanılmaktadır.

HPeV' nin tanısında klinik olarak anlamlı seviyede tüm HPeV tiplerinin belirleyebildiği ve duyarlılığı yüksek olduğu için RT-PCR tercih edilen yöntemlerdendir (58).

2.3. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Bakteriyel Etkenleri

2.3.1. *Streptococcus pneumoniae*

2.3.1.1 Mikrobiyolojik Özellik

S.pneumoniae, diplokok veya kısa, sert kıvrımlı zincirler oluşturan gram pozitif bir bakteridir. Klinik örneklerden ilk izole edildiğinde kapsülü mevcuttur. *S. pneumoniae* fakültatif anaerop bir bakteridir ancak klinik örneklerden ilk izolasyonunda % 5-10 CO₂'li ortamda inkübe edildiklerinde daha iyi üremektedir. *S. pneumoniae*'nin polisakkarit kapsülü, virulansında en önemli faktördür. *S. pneumoniae*'nin polisakkarit kapsülüne göre 90 farklı tipi mevcuttur. *S. pneumoniae*'nin hücre duvarında bulunan teikoik asit ve peptidoglikan tabakaları sitokinlerin oluşumuna ve komplemanın aktivasyonuna neden olurlar. *S. pneumoniae*'de hastalık oluşturan serotipler erişkinler ve çocuklarda farklılık göstermektedir. Çocuklarda görülen enfeksiyonların neredeyse yarısından fazlasında 6A, 14, 19F ve 23F serotipleri öne çıkmaktadır, ayrıca 4, 6B, 9V, 12F, 18C, 19A serotiplerinin de tespit edilebileceği belirtilmektedir.

Bebeklik dönemi pnömonilerinde genellikle etken olarak serotip 14 bildirilmektedir. Yetişkinlerde ise sıklıkla 3, 19F ve 6A serotipleri izole edilmektedir (59).

2.3.1.2 Epidemiyoloji ve Klinik

Pnömonokoklar, sadece insanlarda hastalık yapmaktadırlar. Normal koşullarda insanın nazofarenksinde kolonize olan ve bu bölgenin florasında bulunan bir bakteridir. Sağlıklı bireylerin nazofarenksinde yerleşerek buradan damlacık yoluyla bulaşırlar. *S. pneumoniae*'nin nazofarenkste bulunması mevsim, yaş ve çevre koşullarına göre de değişiklik gösterir. Çoğu kişide üst solunum yolu mukozasında hastalık oluşturmada taşıyıcılar. Nazofarenkste pnömonokok taşıyıcılığı erişkinlerin %5-10'unda çocukların ise % 20-40'ında, saptanmaktadır. Taşıyıcılık iki yaşının altındaki çocuklarda, kreşe gidenlerde, kalabalık yerlerde yaşayanlarda, yanlış antibiyotik kullananlarda ve ebeveyni sigara kullananlarda daha fazladır (59).

Kolonize olan pnömonokoklar, orta kulak, sinüsler, trakea, bronşlar ve akciğerlerde enfeksiyona neden olur. Ayrıca bakteriyemi, menenjit, sepsis gibi invazif enfeksiyonlar; kemik, eklem ve yumuşak dokular gibi uzak bölgelerde enfeksiyonlar gelişebilir. Pnömonokok enfeksiyonları, kuzey yarım kürede Eylül-Mayıs ayları arasında görülürken özellikle Aralık-Şubat ayları arasında pik yapar. Çocuklarda pnömonokok enfeksiyonlarına en fazla kış aylarında rastlanmaktadır. Pnömonokok taşıyıcılığında da mevsimlere göre farklılık belirlenmiş ve yaz aylarında en düşük seviyededir (60).

2.3.1.3 Laboratuvar Tanı

S. pneumoniae izolatlarının laboratuvar tanımlaması, tipik morfolojik özelliklerin tanınmasına ve birkaç fenotipik testin sonuçlarına dayanır. Mikroskopik değerlendirme sırasında *S. pneumoniae* neşter şeklinde, gram pozitif diplokoklar veya kok zincirleri halinde görünür. Deneyimli mikroskopistler tarafından gözlemlendiği takdirde bu özellikler *S. pneumoniae*'nin varlığı açısından yüksek özgüllüğe sahiptir ve bu şekilde rapor edilmelidir. Bununla birlikte, tipik görünümle antimikrobiyal tedaviyle değiştirilebilir ve lekenin aşırı renginin açılması, bunların gram-negatif diplokok olduğu yönünde yanlış bir izlenim verebilir. Günümüzde nadiren kullanılmasına rağmen, quellung reaksiyonu saf kültürlerden veya balgam örneklerinden pnömonokok tespiti için daha spesifik bir yöntemdir (58).

S. pneumoniae kolonileri; %5 koyun kanlı agar veya çikolata agar üzerinde %5 CO₂ ile 35°C'de gece boyunca inkübasyonun ardından küçük, grimsi ve mukoid görünür ve yeşilimsi bir a-hemoliz bölgesi ile çevrelenir. 24-48 saatlik inkübasyon sonrası koloniler merkezi olarak baskılanmış hale gelir. Kimliğin doğrulanması için daha fazla kimlik tespiti önemlidir. *S. pneumoniae* ve diğer viridans streptokoklar arasındaki laboratuvar ayrımı genellikle 2 temel reaksiyonla gerçekleştirilir: optokin duyarlılığı ve safrada znrlk. *S. pneumoniae* izolatları tipik olarak optokine duyarlıdır ve safrada çözünürken, diğer viridans streptokoklar tipik olarak optokine dirençlidir ve safrada znmez (61).

PCR gibi nükleik asit amplifikasyon testleri önemli teşhis araçları olarak kendini kanıtlamıştır. Potansiyel olarak tüm patojenlerden çok kk miktarlardaki nükleik asitleri tespit edebilirler, hedef patojenin canlılığına bağlı değildirler, önceki antimikrobiyal tedaviden muhtemelen kültüre göre daha az etkilenirler ve daha kısa sürede sonuç verirler (61).

2.3.2. *Haemophilus influenza*

2.3.2.1 Mikrobiyolojik zellik

H. influenzae, genellikle kk kokobasil formunda, hareketsiz gram negatif bir bakteridir ayrıca kapsüler polisakkaritlerin (tiplendirilebilir) ve kapsüllenmemiş (tiplendirilemeyen) suşların varlığına göre sınıflandırılır. *H. influenzae*'nin tiplendirilebilir suşları, antijenik olarak farklı 6 kapsüler polisakaritten (a'dan f'ye) birinin ekspresyonuna göre alt bölümlere ayrılır. *H. influenzae* hem aerobik hem de anaerobik metabolizma yeteneğine sahiptir. Tiplendirilebilir *Haemophilus influenza* suşlarında polisakkarit kapsül varlığı en önemli virülans faktörüdür (62).

2.3.2.2 Epidemiyoloji ve Klinik

H. influenzae'nin kapsülsüz (non-tipabl; tiplendirilemeyen) formları genel olarak bronşit, konjonktivit, otitis media, sinusit gibi mukozal hastalık yapar. Fakat yaşlı bireylerde, immun sistemi baskılanmış veya immun yetmezlikli hastalarda, malnutrisyonlu veya prematüre bebeklerde invaziv hastalığa sebep olabilir. İnvaziv hastalığa genellikle kapsüllü olan *H. influenzae* tip b (Hib) yol açar. Dünyada invaziv hastalık insidansı farklı ülke ve bölgelere

göre değişkenlik göstermektedir ve yılda yaklaşık olarak 20-200/100.000 arasındadır. Yapılan toplum çalışmaları, bütün invaziv Hib enfeksiyonlarına bakıldığında Hib'in yaklaşık %95'inden sorumlu olduğunu göstermiştir. Kapsülsüz *H. influenzae* (nt-Hi) genelde sinüsit ve otitis media gibi daha hafif seyirli üst solunum yolu enfeksiyonlarına yol açar. Ancak bazı durumlarda pnömoni, bakteriyemi, menenjit veya yenidoğan sepsisine de sebep olabilir. Akut bakteriyel konjontivitinin en sık görülen etkeni *H. influenzae'* dir (63).

2.3.2.3 Laboratuvar Tanı

Tüm klinik tablolarda kliniğe uygun steril bölgeden alınan örneklerin kültürlerinde *H. influenzae* üremesi kesin tanı koydurur. İnvaziv Hib hastalığı mevcutsa kan kültüründe pozitif sonuç beklenmektedir. BOS'un kültürde uygun sonuç verebilmesi için >1ml olması faydalıdır. Optimal üreme için çikolata agar veya Fildes besiyerinin kullanılmaktadır. Gram boyama uygun doku sıvısı örneklerinde her zaman yapılmalıdır. Boyama sonrası gram negatif pleomorfik bakteriler Hib'i desteklemektedir. Erken tanıda BOS, plevra, idrar, serum gibi vücut sıvı örneklerinde hızlı lateks antijen yöntemleriyle bakılan bakteriyel antijenler kullanılabilir ancak duyarlılık ve özgüllük optimal olmayabilir. BOS veya idrarda Hib kapsüller antijen saptamaya yönelik hızlı testlerin duyarlılıkları değişkenlik göstermekle birlikte genellikle %50'den azdır. PCR testindeki ilerlemeler, Hib için %72 ila %92 tanısallıkla, kapsüller tiplemenin yeni yollarını sağlamıştır (62,63).

2.3.3. Bordetella pertussis

2.3.3.1 Mikrobiyolojik Özellik

Bordetella türleri; gram negatif küçük kokobasillerdir. Hem aerobik hem anaerobik koşullarda üreyebilmektedirler. *B. petrii* dışında diğerleri zorunlu aerobtur. Üreme sıcaklıkları 35-37°C'dir. *B. Petrii*, *B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. parapertussisov* (koyunlarda patojen *B. parapertussis*), *B. bronchiseptica*, *B. avium* *B. trematum*, *B. hinzii*, *B. holmesii* ve *B. Ansoipii* olmak üzere Bordetella türleri on çeşittir. İnsan *B. pertussis* için doğal konaktır.

B. pertussis, yaklaşık 0,2-0,5 µm en ve 0,5-1 µm boyunda, küçük, sporsuz, gram negatif, aerobik, hareketsiz bir kokobasil bakteridir. *B. pertussis* epidemik boğmacaya neden olan tek etkindir aynı zamanda sporadik boğmacanın ise en sık etkenidir (64).

2.3.3.2 Epidemiyoloji ve Klinik

Aşı ile önlenebilen hastalık olan boğmaca hâlâ dünyanın her yerinde görülmektedir. Boğmaca, birçok ülkede aşılama oranları %80'lerin üzerine çıkmasına rağmen, 3-4 yılda bir pik yapmaya devam etmektedir. Mortalite oranı bebeklerde %4 olan boğmaca yılda yaklaşık 50 milyon enfeksiyona, 300.000 ölüme neden olduğu bildirilmiştir. Temmuz-Ekim ayları arasında vakalarda artış olduğu bildirilmiştir.

B. pertussis canlılığını dış ortamda uzun süre koruyamamaktadır. Bulaş öksürük damlacığı ile olur. Duyarlı kişilerde, enfekte kişinin sekresyonları ile teması sonrası hastalık gelişme oranı % 100'e yakındır (64).

Yaş, önceki aşılama veya enfeksiyon, pasif olarak kazanılmış antikor varlığı ve antibiyotik tedavisi *B. pertussis*'in klinik belirtilerini etkileyen çeşitli faktörler arasında yer alır. Klinik bulgulara rol oynayabilecek ek faktörler arasında maruz kalan organizmaların sayısı, konakçının genetik ve edinilmiş faktörleri ve organizmanın genotipi yer alır. Kuluçka süresi çoğunlukla 7 ila 10 gündür (65).

Klasik hastalık çoğunlukla aşılanmamış çocuklarda birincil enfeksiyon olarak ortaya çıkar. Hastalık 6 ila 12 hafta veya daha uzun sürer. Üç aşaması vardır: nezle, paroksizmal ve iyileşme. Başlangıçta, burun akıntısı, gözyaşı ve hafif öksürük vardır. 7 ila 14 günlük bir süre içinde öksürük hem sıklık hem de derece açısından kötüleşir. Ateş normal veya ara sıra hafif yükselir. Hastalığın ikinci haftasında başlayan paroksizmal evre, tek bir ekspirasyon esnasında 5-10 arası veya daha fazla kuvvetli öksürükle birlikte tekrarlayan öksürük nöbetleri (paroksizm) ile karakterizedir. Bir nöbetin sonunda, klasik çılgınlığın meydana geldiği muazzam bir inspirasyon çabası vardır. Paroksizmlerle birlikte siyanoz, gözlerde şişkinlik, tükürük salgılanması, lakrimasyon ve boyun damarlarında şişkinlik meydana gelebilir. Paroksizmler inatçı mukus ile ilişkilidir, ancak pürülan balgam üretimi meydana gelmez. Öksürük sonrası kusma yaygındır (65)

2.3.3.3 Laboratuvar Tanı

Boğmaca enfeksiyonu tanısını koymak zordur. *B. pertussis* enfeksiyonunun tanısı için kullanılan tüm yöntemler özgünlük, duyarlılık veya pratiklik açısından sınırlı kalmaktadır. Kültürde etkenin izolasyonu altın standart olarak kabul edilmektedir. Pek çok kültür besiyeri türü, *B. pertussis*'in klinik örneklerden başarılı bir şekilde izolasyonuna izin vermiş olsa da, %10 at kanı ve sefalekssin (40 mg/litre) ile desteklenen kömür agarı (Regan-Lowe agar) şu anda tercih edilen besiyeridir. Ancak aşıli bireylerde, enfeksiyonun geç döneminde ve antibiyotik tedavisi alan kişilerde yanlış negatif sonuç alınabilmektedir. Örnek alırken, transportu esnasında ve izolasyon tekniklerinde dikkatli olmak gerekmektedir. Örnek olarak derin nazofarengeal aspirasyon veya posterior nazofarenksten alınan sürüntü numuneleri kullanılır. DFA ile nazofarengeal sekresyonların direkt incelenmesi hızlı bir testtir ancak tecrübeli laboratuvarlarda yapılabilir. PCR kullanımı birçok bulaşıcı hastalığın hızlı teşhisini mümkün kılmıştır ve boğmaca enfeksiyonunun tanısında kullanımı hızla gelişmektedir (65,66).

2.3.4. *Mycoplasma pneumoniae*

2.3.4.1 Mikrobiyolojik Özellik

Mycoplasma pneumoniae, Mollicutes sınıfından *Mycoplasmataceae* ailesinde yer alan mikoplazma cinsinin bir üyesidir. Mikoplazmalar fenotipik olarak diğer bakterilerden küçük boyutları ve hücre duvarının tamamen bulunmaması nedeniyle ayrılır (67). Hücre duvarları olmadığı için beta-laktam ve glikopeptid antibiyotiklerden etkilenmezler (68).

2.3.4.2 Epidemiyoloji ve Klinik

Tüm dünyada yaygın şekilde görülür. Mevsimsel farklılık yoktur ancak bazı çalışmalar hastalığın görülme sıklığının, sonbaharda ılıman iklimlerde arttığını göstermektedir. 3-5 yılda bir epidemiler görülebilmektedir. Bulaş damlacık yoluyla olur. Yakın temas halinde hastalığın bulaşma şansı çok yüksektir (68).

M. pneumoniae enfeksiyonlarının çoğu semptomatiktir. Hastalık 5 yaşından küçük çocuklarda genellikle burun akıntısı şeklindedir ancak bronşiolit ataklarının da % 5'inden sorumlu olabilmektedir (69). *M.pneumoniae* enfeksiyonlarında 3 yaşın altındaki çocuklar da genellikle üst solunum yolu enfeksiyonları gelişirken, 5-20 yaş arasındaki bireylerde bronşit ve pnömoni gelişme sıklığı daha yüksektir (68).

2.3.4.3 Laboratuvar Tanı

Kültür özel besi yeri ve 2-3 hafta süre gerektirdiğinden dolayı akut tanı için genelde önerilmez. Ayrıca kültürü her yerde yapmak mümkün değildir. Multipleks PCR yöntemiyle boğaz veya nazofarengeal örneklerde tanı konabilir.

M. pneumoniae 'ya spesifik IgG ve IgM tanı için kullanılabilir. IgM' nin pozitif olması aktif enfeksiyonu göstermektedir ama semptomların ilk 7-9 gününde pozitif olmaz. IgM ise 3-6 haftada en yüksek seviyeye ulaşır ve 2-3 ay kadar pozitif bulunabilir. Çift serum örneğinde IgG artışı da tanı koydurucudur, ancak tanı ve tedavide yararlı değildir. "Infectious Diseases Society of America (IDSA)" *M. pneumoniae* tanısında seroloji veya PCR kullanılmasını önermektedir (70).

2.3.5. *Legionella pneumophila*

2.3.5.1 Mikrobiyolojik Özellik

Legionellaceae familyasına ait üyeler sporsuz, aerobik, genellikle kapsülsüz, hareketli, pleomorfik görünümde çomaklar şeklindedir. Gram boyama yöntemiyle zor boyanmalarına rağmen gram negatif olarak tanımlanırlar. Yaklaşık 0.3-0.9 µm en, 2-20 µm boya sahiptirler. Doku ve klinik örneklerde *Legionella* türleri, 1-2 µm'lik kokobasil şeklinde olmalarına rağmen, besiyerinde üremiş olanlar uzun, filamentöz şekillerde görülebilmektedir.

Şu ana kadar *Legionellaceae* familyasında 44 tür saptanmıştır, bunların 21 türü insanlarda enfeksiyon oluşturabilmektedir. Bu familyada yer alan *L. pneumophila*, Lejyoner hastalığının en sık gözlenen etkenidir ve 16 serogrup içermektedir. Enfeksiyonların birçoğundan *L. pneumophila* serogrup 1, 4 ve 6 sorumludur (71).

2.3.5.2 Epidemiyoloji ve Klinik

Legionellaceae üyelerinin çoğu dünya çapında bulunur ve göller, nehirler, kaplıcalar, yeraltı suyu ve çamur gibi su kaynaklarında doğal olarak bulunurlar. Her ne kadar hastalığın sporadik salgınları yıl boyunca ortaya çıksa da, enfeksiyonun salgınlarının çoğu, muhtemelen organizmanın sıcak aylarda su rezervuarlarında çoğalması nedeniyle yaz sonlarında ve sonbaharda meydana gelir. Lejyoner hastalığı için en yaygın risk faktörleri sigara içimi, kronik akciğer hastalığı, malignite, ileri yaş ve immünsüpresyondur. *Legionella*'nın toplum kökenli pnömoninin ilk dört mikrobiyal nedeni arasında yer aldığını ve vakaların %3 ila 15'ini oluşturduğu bulunmuştur. *Legionellae* türleri, insan konakçılara çevresel kaynaklardan, esas olarak aerosol haline getirilmiş parçacıklar yoluyla bulaşmaktadır. Bu hastalığın salgınlarının çoğu içme suyu dağıtım kirliliğinden kaynaklanmaktadır (72).

Legionella enfeksiyonlarının klinik belirtileri arasında pnömonili ateşli hastalık (Lejyoner hastalığı) veya akciğer tutulumu olmayan (Pontiac ateşi) ve akciğer dışı enfeksiyonu içerir. Pontiac ateşi, 1 ila 2 günlük kuluçka süresi olan, akut, kendi kendini sınırlayan, gribe benzer bir hastalıktır. Ateş, baş ağrısı, yorgunluk ve miyalji en sık görülen semptomlardır. Tam bir iyileşme, antibiyotik tedavisi olmaksızın yalnızca birkaç gün içinde gerçekleşir. Lejyoner hastalığı hem toplumdan edinilen zatürre şeklinde ara sıra hem de salgınlar halinde ortaya çıkar. Lejyoner hastalığının kuluçka süresi 2 ila 10 gündür ve hastalar genellikle ateş (yüksek derece), miyalji, artralji ve balgamsız öksürük ile başvururlar. Pnömoni, dispne ve solunum sıkıntısı ilerleyen hastalığın klinik özellikleridir. Birçok hastada karın ağrısı ve gastrointestinal semptomlar ortaya çıkar. Konfüzyon, deliryum, böbrek yetmezliği ve ensefalopati görülebilir. *Legionellae* kan dolaşımı ve lenfatikler yoluyla diğer organlara yayılabilir. Yani karaciğer, böbrek, dalak, kalp, kemik iliği, lenf düğümleri ve merkezi sinir sistemini içerebilirler (72).

2.3.5.3 Laboratuvar Tanı

Tanı, genellikle kombinasyon halinde özel testlerin kullanılmasına dayanır. İdrar antijen testleri, balgam kültürü ve alt solunum yolu örneklerinin PCR testi, Legionella enfeksiyonunun hastalığın erken döneminde tespit edilmesinde en önemli tanı araçlarıdır (73).

2.3.6. *Chlamydia pneumoniae*

2.3.6.1 Mikrobiyolojik Özellik

Chlamydia cinsi *Chlamydiales* takımı içerisinde *Chlamydiaceae* ailesinde yer alır. *Chlamydia* cinsi bakteriler tek bifazik hayat siklusuna sahip olan bakterilerdir ve zorunlu hücre içi parazitidirler. Gram negatif bakterilere üç tabakalı dış membranı ile yapısal ve morfolojik olarak benzemektedirler. *Chlamydia* cinsi bakteriler hem DNA hem de RNA içerirler. Bölünerek çoğalmaları, gram negatif bakterilere benzeyen sert bir hücre duvarına sahip olmaları, antibiyotiklere duyarlı olmaları ve enzimlerinin bulunmaması sebebiyle bakteriler arasında yer alırlar (74).

C.pneumoniae, 1965 yılında Tayvan'da trahom aşı çalışmasına dahil olan bir çocuğun konjunktival sürüntüsünden izole edilmiş olup ve TW-183 şeklinde isimlendirilmiştir. 1983 yılında Seattle Üniversitesi'nde farenjiti olan bir öğrenciden alınan boğaz sürüntü örneğinden elde edilen ve AR-39 olarak isimlendirilen suşun izole edilmesiyle *C. pneumoniae*'nin insan patojeni olarak rolü kesinleşmiştir. TWAR ismini (TW+AR) ilk konjunktival suş ile solunum suşundan almaktadır. 1989 yılında ise elektron mikroskobu ile yapılan morfolojik çalışmalar ve DNA dizi analizi ile farklı bir suş olan *C. pneumoniae* tanımlanmıştır (74).

2.3.6.2 Epidemiyoloji ve Klinik

C. pneumoniae enfeksiyonu her yerde bulunur ve antikor prevalansı 20 yaşında % 50, 60-70 yaşında ise %70-80'dir. Toplum kökenli pnömoni, farenjit, bronşit, sinüzit, kronik bronşit alevlenmeleri ve astıma neden olabilir. Ayrıca *C. pneumoniae*'nin ateroskleroz ve merkezi sinir sistemi bozukluklarına neden olabileceği rapor edilmiştir (75).

C.pneumoniae insandan insana direkt bulaşıp solunum yoluna yerleşmektedir. İnkübasyon süresi 21 gündür ve diğer solunum sistemi patojenlerinden daha uzundur. Atipik pnömoniye yol açan diğer bakteriyel etkenler (*M. pneumoniae* ve *L. pneumophila*) gibi *C. pneumoniae*'da da akut solunum yolu enfeksiyonlarının klinik görünümü spesifik değildir (74).

2.3.6.3 Laboratuvar Tanı

C. pneumoniae'nin izolasyonu oldukça zordur. İzolasyon amacıyla McCoy, Hep-2, H 292, HL, Hela 229 ve Vera hücreleri kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda izolasyon için en uygun hücre ortamının HL hücreleri olduğunu bildirmiştir. Alınan örneklerin +4 °C' de bekletilmesi ve hemen ekilmesi idealdir.

C. pneumoniae'nin tanısında altın standart olarak mikro-immünfluoresan (mikro-IF) testi kabul edilmektedir. Bu test ile türe spesifik IgG, IgM, IgA antikorları ayrı ayrı araştırılır ve bu sayede klinik seyir hakkında ayrıntılı bilgi verir.

C. pneumoniae'nin tanısında sıklıkla muayene maddesinde çok düşük sayıda bulunan genetik materyali enzim ve uygun seçilmiş primerler yardımıyla saptayabilen PCR tercih edilmektedir ve hücre kültürüne alternatif olarak sunulmaktadır (76).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Çalışmamıza Abdulkadir Konukoğlu Aile Sağlığı Merkezine Kasım-Aralık 2023 tarihleri arasında üst solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı ile başvuran 0-18 yaş arası çocuk hastalar dahil edildi.

Çalışma öncesinde Gaziantep Üniversitesi 18.01.2023 tarih ve 2022/408 sayılı etik kurul onayı alındı. Çalışmaya katılan tüm hastaların ailelerine çalışma ile ilgili bilgi verilerek çalışmaya katılmak isteyip istemedikleri soruldu. Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden ailelere aydınlatılmış hasta onam formu okutuldu ve dolduruldu. Çocuklar veya ailelerinden demografik özellikleri sorularak şikayetleri (Boğaz ağrısı, ateş, öksürük, burun tıkanıklığı) hakkında bilgi alındı. Araştırmaya katılmaya gönüllü olup araştırmaya katılma şartlarına uyan 100 çocuk çalışma grubunu oluşturdu.

Çalışma için BAP tan TF.YLT.23.17 numaralı proje ile kaynak temin edildi.

3.2. Örneklerin Alınması

Hastalardan pamuk uçlu eküvyonlar ile orofarengeal ve nazofarengeal sürüntüler alınarak vNAT® Transfer Tüpü (Bio-Speedy, İstanbul, Türkiye) içerisine koyuldu. Çalışma yapılana kadar örnekler +4 °C’ de bekletildi. Örnekler aynı gün içerisinde Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarında ulaştırılarak çalışıldı.

3.3. Örneklerin Çalışılması

Çalışma için Solunum Yolu RT-qPCR MX-24L Panel (Bio-Speedy®, İstanbul, Türkiye) hazır ticari kiti kullanıldı. Solunum paneli multipleks PCR kiti olup; influenza A, influenza B, PIV (1, 2, 3, 4), RSV (A/B), adenovirus, hMPV, HBoV, HCoV (229E, NL63, HKU, OC43), Sars-CoV-2, paraechovirus, enterovirus / rhinovirüs, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ve

Legionella pneumophila etkenlerini araştıran ve 18 virüs, 6 bakteri olmak üzere toplam 24 etkeni araştırmaktadır.

Üretici firmanın önerileri doğrultusunda her hasta için içerisinde hazır master mixi bulunan 8 kuyucuğa hasta örneğinden 10 µL konuldu. Tüplerin ağızları kapatılarak mic pcr Real-Time (bms, Avustralya) cihazına koyuldu (Resim 2).



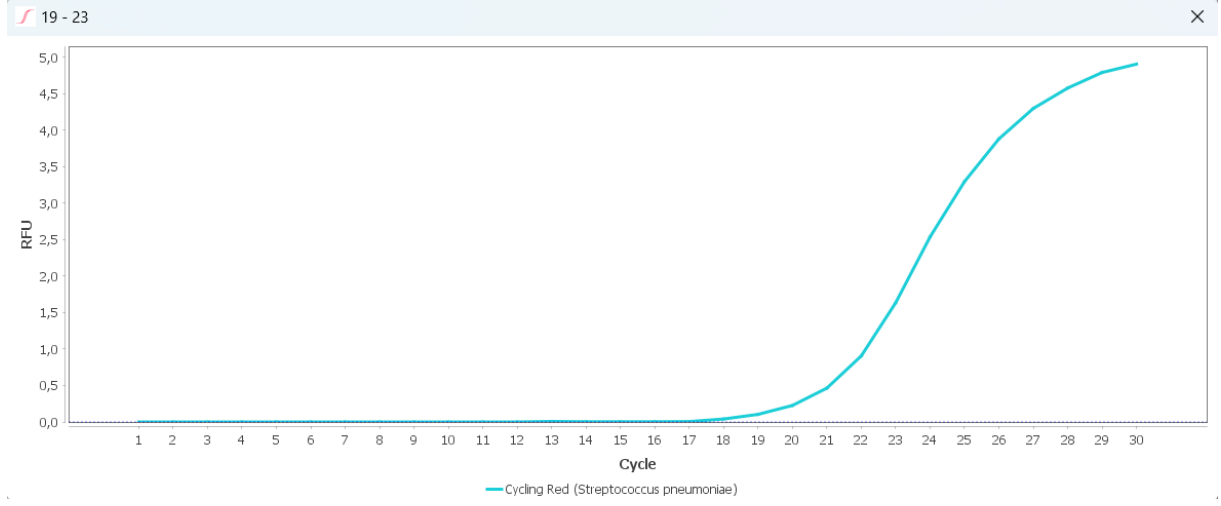
Resim 2: Real-Time PCR cihazı

Real-Time PCR Döngüsü (micPCR v2.12.6 versiyonu), firma önerisi doğrultusunda seçildi (Tablo 1).

Tablo 1: RT- qPCR Program Detayları

Basamak	Döngü Sayısı	Sıcaklık	Süre
Ters Transkripsiyon	1 Döngü	52°C	3 dk
Bekleme	1 Döngü	95°C	10 sn
Denatürasyon	12 Touchdown Döngüsü Döngü Başına bağlanma sıcaklığında 1°C azalma	95°C	1 sn
Bağlama/Uzatma		67°C-56°C	15sn
Denatürasyon	30 Döngü	95°C	1 sn
Bağlama/Uzatma		55°C	15 sn
Tespit (Okuma)		(FAM-Green)/(HEX-Yellow)/(ROX-Orange)/(CY5-Red)	

Sonuçlar cihaza ait Sigmoida V 5.5.6 programı kullanılarak otomatik olarak değerlendirildi (Resim 3).



Resim 3 : Sonuç penceresi

3.4 İstatiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde ile verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 versiyon paket program kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Abdulkadir Konukoğlu Aile Sağlığı Merkezine Kasım- Aralık 2023 tarihleri arasında üst solunum yolu enfeksiyonu şikayetleriyle başvuran 0-18 yaş arası pediyatrik hastalar dahil edildi. Toplam 100 hastanın 55 'i (%55) erkek ve 45'i (%45) kadınlardan oluşmaktaydı. Yaş gruplarına göre ayrılarak incelendiğinde 0 – 4 yaş arası 9 (%9), 5 – 12 yaş arası 64 (%64) ve 13-18 yaş arası 27 (%27) hasta mevcuttu (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların yaş gruplarına göre cinsiyetleri

		CİNSİYET		
		Erkek	Kadın	Total
		n	n	n
Yaş grupları	0-4	7	2	9
	5-12	36	28	64
	13-18	12	15	27

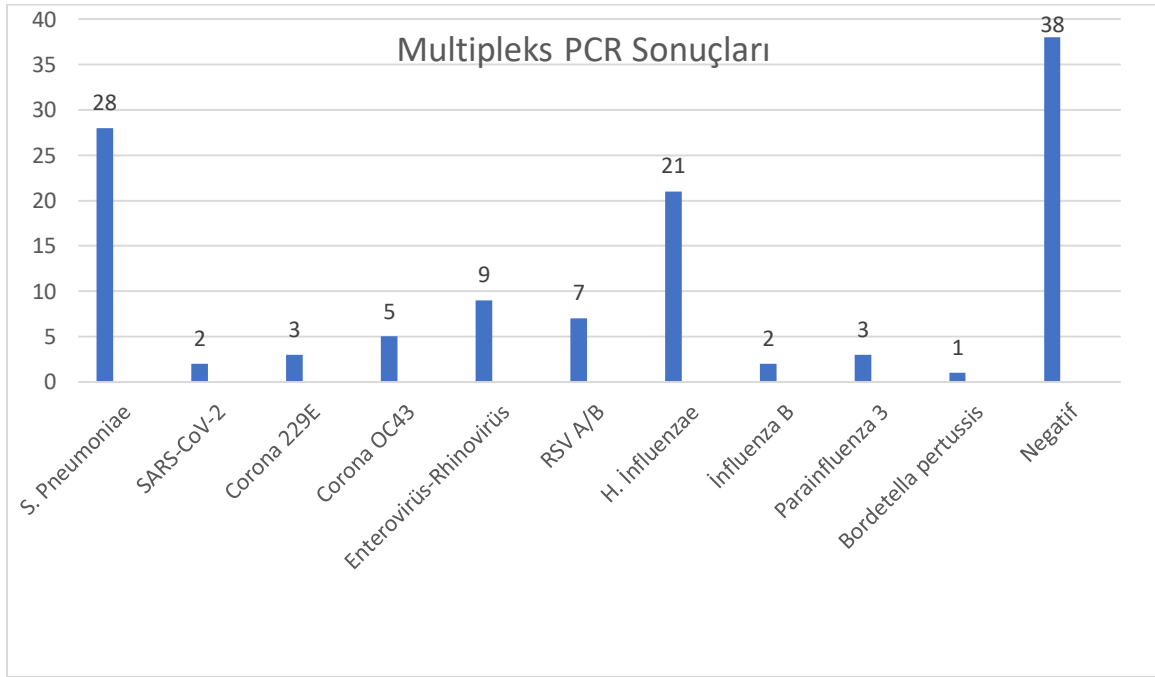
En az bir etkenin pozitif tespit edildiği hastalar incelendiğinde her iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Tablo 3).

Tablo 3: Pozitif tespit edilen hastaların cinsiyete göre dağılımı

		CİNSİYET		P
		Erkek	Kadın	
		n(%)	n(%)	
En az bir etken pozitif hasta	Var	37 (67,3)	25 (55,6)	0,230
	Yok	18 (32,7)	20 (44,4)	

*p<0,05 düzeyinde anlamlı, Ki-kare testi

Örneklerin 62 (%62)'inde bir veya birden fazla etken pozitifliği saptanırken, 38 (%38)'inde etken saptanmadı. 62 örnekten izole edilen toplam 81 patojenin 50'sini (%61.73) bakteriyel etkenler, 31'ini (%38.27) viral etkenler oluşturdu. İzole edilen toplam 81 patojenin 28'inde (%34.56) *S. pneumoniae*, 21'inde (%25.92) *H. influenzae*, dokuzunda (%11.11) EV/HRV, yedisinde (%8.64) RSV A/B, beşinde (%6.17) Corona OC43, üçünde (%3.7) Corona 229E, üçünde (%3.7) Parainfluenza 3, ikisinde (%2.46) SARS-CoV-2, ikisinde (%2,46) İnfluenza B ve birinde (%1.23) *Bordetella pertussis* tespit edildi. 38 (%38) hastada negatif sonuç alındı (Şekil 2).



Şekil 1: Multipleks PCR Sonuçları

Tespit edilen etkenlerin cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde sadece *H. influenzae*' da erkeklerde kadınlardan anlamlı derecede fazlalık görüldü (Tablo 4).

Tablo 4: Etkenlerin cinsiyete göre dağılımı

		CİNSİYET			P
		Erkek n (%)	Kadın n (%)	Total n (%)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Var	13 (23,6)	15 (33,3)	28 (28)	0,283
	Yok	42 (76,4)	30 (66,7)	72 (72)	
Enterovirüs-Rhinovirüs	Var	5 (9,1)	4 (8,9)	9 (9)	0,972
	Yok	50 (90,9)	41 (91,1)	91 (91)	
İnfluenza B	Var	1 (1,8)	1 (2,2)	2 (2)	0,886
	Yok	54 (98,2)	44 (97,8)	98 (98)	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Var	17 (30,9)	4 (8,9)	21 (21)	0,007*
	Yok	38 (69,1)	41 (91,1)	79 (79)	
Corona 229E	Var	3 (5,5)	0 (0)	3 (3)	0,056
	Yok	52 (94,5)	45 (100)	97 (97)	
Corona OC43	Var	1 (1,8)	4 (8,9)	5 (5)	0,100
	Yok	54 (98,2)	41 (91,1)	95 (95)	
SARS-CoV-2	Var	0 (0)	2 (4,4)	2 (2)	0,072
	Yok	55 (100)	43 (95,6)	98 (98)	
Parainfluenza 3	Var	2 (3,6)	1 (2,2)	3 (3)	0,676
	Yok	53 (96,4)	44 (97,8)	97 (97)	
RSV A/B	Var	2 (3,6)	5 (11,1)	7 (7)	0,143
	Yok	53 (96,4)	40 (88,9)	93 (93)	
<i>Bordetella pertussis</i>	Var	0 (0)	1 (2,2)	1 (1)	0,205
	Yok	55 (100)	44 (97,8)	99 (99)	

*p<0,05 düzeyinde anlamlı, Ki-kare testi

Pozitif tespit edilen etkenlerin yaş grupları arasında ki ilişki incelendiğinde ise; *H. influenzae* 5-12 yaş arasında, Corona OC43 ise 13-18 yaş arası grupta anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 5: Etkenlerin yaş grupları arasında dağılımı

		Yaş grupları			P
		0-4	5-12	13-18	
		n(%)	n(%)	n(%)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Var	3 (33,3)	20 (31,3)	5 (18,5)	0,435
	Yok	6 (66,7)	44 (68,8)	22 (81,5)	
Enterovirüs-Rhinovirüs	Var	1 (11,1)	4 (6,3)	4 (14,8)	0,438
	Yok	8 (88,9)	60 (93,8)	23 (85,2)	
İnfluenza B	Var	0 (0)	2 (3,1)	0 (0)	0,405
	Yok	9 (100)	62 (96,9)	27 (100)	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Var	3 (33,3)	18 (28,1)	0 (0)	0,007*
	Yok	6 (66,7)	46 (71,9)	27 (100)	
Corona 229E	Var	0 (0)	2 (3,1)	1 (3,7)	0,743
	Yok	9 (100)	62 (96,9)	26 (96,3)	
Corona OC43	Var	0 (0)	1 (1,6)	4 (14,8)	0,034*
	Yok	9 (100)	63 (98,4)	23 (85,2)	
SARS-CoV-2	Var	0 (0)	0 (0)	2 (7,4)	0,069
	Yok	9 (100)	64 (100)	25 (92,6)	
Parainfluenza 3	Var	0 (0)	1 (1,6)	2 (7,4)	0,303
	Yok	9 (100)	63 (98,4)	25 (92,6)	
RSV A/B	Var	1 (11,1)	6 (9,4)	0 (0)	0,099
	Yok	8 (88,9)	58 (90,6)	27 (100)	
<i>Bordetella pertussis</i>	Var	0 (0)	0 (0)	1 (3,7)	0,266
	Yok	9 (100)	64 (100)	26 (96,3)	

*p<0,05 düzeyinde anlamlı, Ki-kare testi

Çalışmamızda toplam 18 (%18) koenfeksiyon görüldü. Koenfeksiyonların 1 tanesi Enterovirüs/Rhinovirüs+S. pneumoniae+RSV A/B birlikteliği şeklinde üçlü etken içeriyordu, diğer tüm koenfeksiyonlar iki etken içeriyordu. Her iki cinsiyette de en sık karşılaşılan koenfeksiyon 6 hastada (%33) *H. Influenzae* +*S. pneumoniae* birlikteliği olmuştur. Tüm koenfeksiyonlar Tablo 6 de gösterilmiştir.

Tablo 6: Koenfeksiyonların cinsiyete göre dağılımı

Koenfeksiyon	Kadın	Erkek	Toplam
Enterovirüs/Rhinovirüs + <i>S. pneumoniae</i>	2	0	2
Corona OC43 + <i>B. pertussis</i>	1	0	1
<i>H. Influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	2	4	6
<i>H. Influenzae</i> + RSV A/B	1	0	1
<i>H. Influenzae</i> + Enterovirüs/Rhinovirüs	0	1	1
Influenzae B + <i>S. pneumoniae</i>	1	0	1
Parainfluenza 3 + <i>S. pneumoniae</i>	0	2	2
<i>S. pneumoniae</i> + RSV A/B	2	0	2
Enterovirüs/Rhinovirüs + <i>S. pneumoniae</i> + RSV A/B	1	0	1
SARS-CoV-2 + Corona OC43	1	0	1
Toplam	11	7	18

Çalışma grubunda yer alan hastaların semptom ve klinik bulguları cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde; her ikisinde de en sık görülen semptom boğaz ağrısı olup bunu sırasıyla ateş, öksürük ve burun tıkanıklığı takip etmektedir (Tablo 7).

Tablo 7: Hastalarda görülen semptom ve klinik bulgular

		CİNSİYET			P
		Erkek	Kadın	Total	
		n(%)*	n(%)*	n(%)*	
Burun akıntısı	Var	16 (29,1)	8 (17,8)	24 (24)	0,188
	Yok	39 (70,9)	37 (82,2)	76 (76)	
Öksürük	Var	22 (40)	17 (37,8)	39 (39)	0,821
	Yok	33 (60)	28 (62,2)	61 (61)	
Ateş	Var	24 (43,6)	17 (37,8)	41 (41)	0,553
	Yok	31 (56,4)	28 (62,2)	59 (59)	
Boğaz ağrısı	Var	32 (58,2)	24 (53,3)	56 (56)	0,627
	Yok	23 (41,8)	21 (46,7)	44 (44)	
Burun Tıkanıklığı	Var	17 (30,9)	14 (31,1)	31 (31)	0,983
	Yok	38 (69,1)	31 (68,9)	69 (69)	

* Aynı anda birden fazla semptom mevcuttur.

Multipleks PCR sonuçları incelendiğinde pozitif saptanan etkenlerin; 50'si (% 62,5) bakteriyel etken, 30'u (%37,5) viral etkindir. En çok görülen bakteriyel etken *S.pneumoniae* (n:28), en çok görülen viral etken ise HCoV türleridir (n:10).

Multipleks PCR sonuçlarına göre bakteriyel ve viral etmenlerin yaş grubu ve cinsiyete göre dağılımları Tablo 8 ve Tablo 9 da gösterilmiştir.

Tablo 8: Bakteriyel etkenlerin yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı

Bakteriyel Etkenler	0-4 Yaş		5-12 Yaş		13-18 Yaş		Toplam
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	
<i>S. pneumoniae</i>	1	2	12	8	2	3	28
<i>H. Influenzae</i>	0	3	4	14	0	0	21
<i>B. pertussis</i>	0	0	0	0	1	0	1
Toplam	1	5	16	22	3	3	50

Tablo 9: Viral etkenlerin yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı

Viral Etkenler	0-4 Yaş		5-12 Yaş		13-18 Yaş		Toplam
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	
HcoV	0	0	1	2	5	2	10
Enterovirüs/Rhinovirüs	1	0	2	2	2	2	9
RSV A/B	0	1	5	1	0	0	7
Influenzae B	0	0	1	1	0	0	2
Parainfluenza 3	0	0	1	0	0	2	3
Toplam	1	1	10	6	7	6	31

Bakteriyel ve viral etkenlerin varlığı cinsiyete göre incelendiğinde *H. influenzae* hariç toplamda anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10: Cinsiyete göre viral-bakteriyel etken karşılaştırılması

		CİNSİYET			P
		Erkek n(%)	Kadın n(%)	Total n(%)	
Viral Etken	Var	14 (25,5)	15 (33,3)	29 (29)	0,388
	Yok	41 (74,5)	30 (66,7)	71 (71)	
Bakteriyel Etken	Var	26 (47,3)	18 (40)	44 (44)	0,466
	Yok	29 (52,7)	27 (60)	56 (56)	

*p<0,05 düzeyinde anlamlı, Ki-kare testi

Bakteriyel ve viral etkenlerin varlığı yaş gruplarına göre incelendiğinde ise 5-12 yaş arasında bakteriyel etken anlamlı derece fazla olduğu saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11 :Yaş gruplarına göre viral-bakteriyel etken karşılaştırılması

		Yaş Grupları				p
		0-4	5-12	13-18	Total	
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Viral Etken	Var	2 (22,2)	15 (23,4)	12 (44,4)	29 (29)	0,117
	Yok	7 (77,8)	49 (76,6)	15 (55,6)	71 (71)	
Bakteriyel Etken	Var	6 (66,7)	32 (50)	6 (22,2)	44 (44)	0,018*
	Yok	3 (33,3)	32 (50)	21 (77,8)	56 (56)	

*p<0,05 düzeyinde anlamlı, Ki-kare testi

5. TARTIŞMA SONUÇ

Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları hastaneye yatışların önemli bir nedenidir ve bunların morbidite ve mortalitesi önemli bir ekonomik yüke yol açar. Virüsler, bakteriler ve mantarlar dahil olmak üzere çeşitli solunum yolu patojenleri solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Bu patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar çok benzer klinik semptomlar gösterdiğinden, ampirik antimikrobiyal tedavi genellikle mikrobiyolojik doğrulamadan önce klinik şiddete ve epidemiyolojik mevsime göre başlatılır (5).

Virüslerin yol açtığı üst solunum yolu enfeksiyonları genellikle birkaç gün içerisinde kendi kendine iyileşmektedir. Bu enfeksiyonlarda antibiyotik kullanıldığında, iyileşmenin sebebinin antibiyotik olduğu düşünülmekte ve sonraki viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında da antibiyotik kullanılmasına yol açmaktadır. Gereksiz ve yanlış antibiyotik kullanımı, ciddi bir toplumsal sorun haline gelen dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına yol açmaktadır (77). Bu yüzden, solunum yolu enfeksiyonlarını hızlı ve doğru bir şekilde teşhis edebilme, uygun antimikrobiyal tedavinin sağlanması ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkili bir şekilde uygulanması açısından kritik öneme sahiptir (78).

Son yıllarda sıklıkla kullanılan, solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan etkenleri yüksek duyarlılıkla ve aynı anda saptayabilen M-PCR yöntemleri, viral ve bakteriyel enfeksiyon ayırımı yaparak doğru ve etkin tedaviye başlanmasında büyük rol oynamaktadır. Aynı zamanda etkenlerin dağılımı ile ilgili epidemiyolojik verilerin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır (4,7).

Bu çalışmada üst solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı ile Abdulkadir Konukoğlu Aile Sağlığı Merkezine başvuran çocuklarda Multipleks PCR yöntemi ile viral ve bakteriyel etkenlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Multipleks PCR yöntemiyle klinisyene, erken tanı ve tedavi yönetimi imkanı sunularak, antibiyotik kullanımının azaltılması, dolayısıyla antibiyotik direnciyle mücadeleye katkıda bulunması, izolasyon tedbirlerinin hızlı alınması ve enfeksiyonun yayılmasının önlenmesi imkanı sağlanmış olacaktır. Çalışma bunu vurgulaması açısından önemli olup çok görülen etkenlerin dağılımını da araştırmaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen 0-18 yaş 100 hastada kadınlarda etken saptanma oranı %25 tespit edilirken, erkeklerde %37 (toplam pozitiflik %62) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda pozitif etken saptama oranının erkekler ve kadınlar arasında anlamlı derecede farklılık göstermediği görüldü. Kurskaya ve ark. (79) tarafından yapılan çalışmada hastaların 824'ü (%52.8) erkek, 736'sı (%47.2) kadınlar oluşturmuştur. Erkekler (%72.9) ve kadınlar (%71.6) arasında solunum yolu enfeksiyonu etken tespit edilme oranı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum bizim çalışmamız ile uyum göstermektedir.

Moleküler yöntemlerin kullanıldığı çalışmalarda, kullanılan kite, çalışmanın yapıldığı zaman aralığına ve hasta popülasyonuna bağlı olarak etken saptama oranlarının %30.9 ila %96.1 arasında değiştiği bildirilmektedir (80). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde incelenen örneklerin %62'sinde en az bir bakteriyel veya viral etken pozitif bulunurken, %38'inde herhangi bir etken bulunamamıştır. Çalışmamızda, pozitif olgular arasında en sık rastlanan etkenler *S. pneumoniae* (n:28 %35), *H. influenzae* (n:21 %26.25), hCoV (n:10 %12.5), EV/HRV (n:9 %11.11) olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, multipleks PCR yöntemi kullanımıyla, doğrudan tespit ile saptanamayan Rhinovirus, Coronavirus OC43 gibi viral etkenlerin saptanmasına da olanak sağlamıştır.

Solunum yolu enfeksiyonlarına virüs, bakteri, mantar ve parazitler yol açabilmektedir (7). Çalışmamızda, solunum yolu örneklerinden bulunan etkenlerin %61.73'ünü bakteriyel etkenler oluşturmuştur Literatürde üst solunum yolu etkenleri arasında en sık görülen etkenler viral etkenler olmasına rağmen bizde bakteriyel etkenler daha fazla oranda görülmüştür.

Çalışmamızda sırasıyla en sık izole edilen bakteriyel etkenler; *S. pneumoniae* (n:28 %34.56) ve *H. influenzae* ' dir (n:21 %25.92). İzmir'de Kanberoğlu ve ark. (5) tarafından yapılan çalışmada, bakteriyel etkenler arasında en sık *S. pneumoniae* (n=23), *S. aureus* (n=12) ve *M. pneumoniae* (n=5) saptanandığı bildirilmiştir. Şamlıoğlu ve ark. (81) tarafından yapılan çalışmada ise en sık bulunan bakteriyel etkenler sırasıyla *S. pneumoniae* (n:23 %7), *H. influenzae* (n:17 %5), *B. pertussis* (n:6 %2)' dir. Yurt dışında yapılan çalışmalar incelendiğinde, ülkelere göre sıklık dağılımı değişiklik göstermektedir ve genellikle en sık saptanan etken *S. pneumoniae* ' yı atipik etkenlerin (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), *H. influenzae* veya *S. aureus*'un izlediği görülmektedir (82,83). Çalışmamız bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamız, Kasım- Aralık 2023 arası 1 aylık süreçte tamamlanmış ve solunum yolu örneklerinden izole edilen etkenlerin %38.27'ini viral etkenler oluşturmuştur. Ülkemizde yapılan 10 yıllık bir dönemi kapsayan 1326 hasta üzerinden yürütülen bir çalışmada aralık-şubat ayları viral etkenlerin en sık tespit edildiği dönem olarak saptanmıştır (84). Ecemiş ve ark. (85) tarafından yapılan çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde %34.4 viral etken saptanmıştır.

Çalışmamızda en sık saptanan virüsler sırasıyla HCoV'lar (Corona OC43, Corona 229E, SARS-CoV-2) (%12.34), EV/HRV (%11.11), RSV A/B (%8.64) olarak belirlenmiştir. Özdamar ve ark.'nın (86) İstanbul ve Kocaeli illerinde yapılan çalışmasında, incelenen 283 örnek (32 erişkin, 251 çocuk,) içinde en sık sırasıyla HRV, AdV, INF'ler ve RSV A/B görülmüştür. İstanbul'da Ünüvar ve ark. (87) tarafından yapılan bir çalışmada, 234 ÜSYE tanıli çocuklardan %29.8'inde viral etken tespit etmiş ve sıklıkları sırasıyla influenza-A (%36.6), AdV (%28.3), HRV (13.3) şeklindedir. Çiçek ve ark. (4) tarafından İzmir'de yapılan ve 5102 örneğin dahil edildiği bir çalışmada ise, çocuk hastalarda en çok saptanan virüsler sırasıyla RSV (%24.5), INF'ler (%22.9), PIV (%14.4) ve HRV (%8.6), erişkin hastalarda ise INF'ler (%53.8), AdV (%11), RSV (%7.1) ve PIV (%7.1)' dir. Tespit edilen virüslerin sıklık sırası coğrafi özellikler, mevsimsel farklılıklar ve pandemi sezonlarına göre değişiklik göstermektedir. Ülkemizde farklı bölgelerde ve illerde yapılan çalışmalar ve çalışmamız arasındaki farklılıkların bu faktörler ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamıza koronavirüslerden 229E, NL63, HKU, OC43, Sars-CoV-2 dahil edilmiştir. HCoV tüm etkenlerin %12.34'ini oluşturmuş, baskın alt tip; HCoV-OC43 (%50) olup, onu HCoV-229E (%30), Sars-CoV-2 (%20) alt tipleri izlemiştir. 2021 yılında ABD'de Jarrett ve ark. (88) tarafından yapılan bir çalışmada en sık görülen koronavirüs türü HCoV-OC43'tür ve onu HCoV-229E takip etmektedir. Çin'in Guangzhou kentinde HCoV- OC43, 229E, NL63 ve HKU1'in epidemiyolojisi ve klinik özelliklerini araştıran 7 yıllık bir süre boyunca 11.399 hastaneye yatırılan çocuktan (≤ 14 yaş) elde edilen verilerin analizine göre 11.399 hastadan 489' unun (%4.3) HCoV pozitif olduğunu ve en yaygın HCoV suşunun OC43 (%3.0) olduğunu, bunu 229E (%0.6), NL63 (%0.5) ve HKU1'in takip ettiğini bulunmuştur (89). Bu veriler çalışmamız ile uyumludur.

Pek çok çalışma, kız ve erkek çocuklarda *H. influenzae* görülme sıklığını eşit oranlarda bildirmesine rağmen, birçoğu erkeklerde görülme sıklığının %20 ile 50 arttığını bildirmiştir (90). Araştırmamızda tespit edilen etkenlerin cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde sadece *H.influenzae*'da erkeklerde kadınlardan anlamlı derecede fazlalık görüldü. Bu durum literatürü desteklemektedir.

Pozitif tespit edilen etkenlerin yaş grupları arasındaki ilişki incelendiğinde ise; *H. influenzae* 5-12 yaş arası grupta anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur (p:0,007). Bu durumun, çalışmaya dahil edilen çocukların 64'ünün (%64) 5 – 12 yaş arasında olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Corona OC43 ise 13-18 yaş arası grupta anlamlı düzeyde fazla bulunmuştur.

Daha çok çocuk hastaları kapsayan araştırmaların dahil edildiği on dokuz farklı çalışmaya ait verilerin değerlendirildiği bir meta-analizde (91), %5 ile %62 arasında koenfeksiyon oranlarının değişebildiği bildirilmiştir. Bu analize göre, koenfeksiyonlarda en sık rastalanan etken RSV'dir ve RSV'ye en fazla AdV, HBoV ve INF-A' nın eşlik ettiği belirtilmiştir. Batı Çin' de Chen ve ark. (92) tarafından yapılan çalışmada solunum yolu viral/bakteriyel koenfeksiyon oranının %13.9 (240/1728) olduğunu gözlemlenmiş olup, *S.pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* türleri yaygın bakteriyel ortak etken olarak bulunmuştur. Isparta ilinde Şirin ve ark. (7) tarafından yapılan bir çalışmada ise incelenen örneklerin %10.8'inde koenfeksiyon tespit edilmiş, en çok HRV ve *S. pneumoniae* birlikteliği görülmüştür.

Bizim çalışmamızda ise toplam 18 (%18) koenfeksiyon görülmüş ve bildirilen koenfeksiyon oranları ile uyumlu bulunmuştur. Koenfeksiyonların 1 tanesi üçlü etken içermekte, diğer tüm koenfeksiyonlar iki etken içermektedir. En sık *H. influenzae* +*S. pneumoniae* (n:6) birlikteliği görülmüştür. Koenfeksiyonlarda yer alan etkenler sırasıyla *S.pneumoniae* (n:14), *H. influenzae* (n:8), EV/HRV (n:4), RSV A/B (n:4), hCoV'lar (n:3), PIV-3 (n:2), INF-B (n:1) ve *B. pertussis* (n:1)' dir.

Çalışma grubunda yer alan hastaların önde gelen semptomları sıklık sırasıyla her iki cinsiyette de boğaz ağrısı olup bunu sırasıyla ateş, öksürük ve burun tıkanıklığı takip etmektedir. Bu semptomlar üst solunum yolu enfeksiyonlarında sıklıkla görülmektedir. Semptomlar arasında

istatistiksel anlamlı bir farklılığın olmaması, enfeksiyonların tanısında sadece kliniğine dayanarak viral veya bakteriyel etken ayrımı yapılamamasını destekler niteliktedir.

Çalışmamızın tek merkezli olması, sınırlı sayıda örnek içermesi, klinik değerlendirme yapılamamış olması ve kısıtlı bir zaman diliminde yapılması gibi birtakım kısıtlayıcı taraflarının bulunmasına rağmen, geniş bir etken türü saptanmıştır.

Sonuç olarak, solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinin belirlenmesi açısından bulunan veriler ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Üst solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı olan pediatrik hastalardan alınan örneklerin %62'sinde bir veya birden çok etken pozitif bulunmuştur. *S. pneumoniae* en sık tespit edilen etken olduğu görülmüştür.

Klasik yöntemlerle tespit edilemeyen virüsleri de saptayabilen Multipleks PCR, klasik yöntemlere göre daha hızlı sonuç verebilmekte ve duyarlılığı yüksektir. Birden fazla örnek aynı zamanda çalışılabilirdi için iş yükünü azaltmaktadır. Bu sebeplerden dolayı multipleks PCR yöntemiyle solunum yolu örneklerinde viral ve bakteriyel etkenlerin araştırılmasının, etkenin bulunması konusunda hızlı ve etkili bir yöntem olduğu düşünülmüştür.

6. KAYNAKLAR

1. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. Clin Microbiol Rev 2010;23(1):74-98.
2. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, “Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2021”, T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2023: 18-37.
3. TÜİK Kurumsal [İnternet]. [a.yer 18 Aralık 2023]. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Türkiye-Saglik-Arastirmasi-2022-49747>
4. Çiçek C, Arslan A, Karakuş HS, Yalaz M, Saz EU, Pullukçu H, Çok G. Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Hastalarda Solunum Viruslarının Prevalansı Ve Mevsimsel Dağılımı, 2002-2014. Mikrobiyol Bul 2015; 49(2): 188-200
5. Kanberoğlu Gİ, Güdelloğlu E, Bağ Ö, Ecevit Ç. (01 Temmuz 2021) Akut alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatan çocuklarda Multiplex-PCR ile saptanan enfeksiyöz etkenlerin değerlendirilmesi. Pamukkale Medical Journal 14 3 604–610.
6. 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
7. Şirin MC. Isparta İlinde Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu Ön Tanısı Olan Hastalarda Multiplex PCR Yöntemiyle Viral ve Bakteriyel Etkenlerin Sıklığının Araştırılması SDÜ Tıp Fak Derg. 2022;29(2):171-8.
8. Dereköy S, Güçlü O. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları. Klinik Tıp Aile Hekim 2016;8(4):33–43
9. Akşit S. Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları-1. Ege Üni Tıp Fak Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, STED. 2002;11(4):132-5.
10. Hızlı Ö, Sivrikaya C, Ulusoy H, Sarısoy ZA, Sarısoy AB, Yıldırım G, Özcan KM. Akut tonsillit hastalarında hızlı antijen tarama testi sonuçları ile laboratuvar bulgularının karşılaştırılması. otd. 2018;10(2):89-92.
11. Dinleyici EÇ. Akut tonsillofarenjit. Çokuğraş H, editör. Solunum Yolu Enfeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.19- 25.
12. Hacımustafaoğlu MK (01 Eylül 2003) Çocuklarda Akut Otitis Media. Güncel Pediatri 1 1 29–34.
13. Wald ER. Microbiology of acute and chronic sinusitis in children and adults. Am J Med Sci 1998; 316:13-20
14. Koturoğlu G. Çocuklarda Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları, The Journal of Pediatric Research 2015;2(2):62-5
15. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory Syncytial Virus—A Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2013;45(3):331- 79.
16. Rüçhan Yazan Sertöz, Servet Uler Biçeroğlu. Respiratuvar sinsityal virus. İçinde: Ayşe Wilke TOPCU, Güner Söyletir, Mehmet Doğanay, editörler. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ocak 2017. İstanbul; s. 1603-6
17. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. Pediatrics in review. 2014;35(12):519-30. Epub 2014/12/03. doi: 10.1542/pir.35- 12- 519. PubMed PMID: 25452661; PubMed Central PMCID: PMC5029757.

18. Rayyan M, Naulaers G, Daniels H, Allegaert K, Debeer A, Devlieger H. Characteristics of respiratory syncytial virus-related apnoea in three infants. *Acta Paediatrica*. 2004;93(6):847-9.
19. Çelik G, Yürüyen C. Paramyxovirus ailesi. In: Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Kitabında (4.Baskı), Cilt 2, Topcu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2017: s 1587-1596.
20. Bozkaya E, Us AD. Viral solunum yolu enfeksiyonları. In: Moleküler Klinik ve Tanısal Viroloji (1. Basım), Us AD, Ergünay K (Ed) Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2012:177-215.
21. Tekin S. İnfluenza Okmeydanı Tıp Dergisi 32(Ek sayı):8-12, 2016 doi:10.5222/otd.2016.008
22. Temizkan RC, Öztürk CE, Büyük N, Çalışkan E, Kılınçel Ö, Kılınçaslan Ö, Ay O, Ankaralı H, Kocabay K. İnfluenza Enfeksiyonu Saptanan Çocukların Değerlendirilmesi. *Anadolu Klin*. 2019;24(3):177-82.
23. Göçmen J. S. İnfluenza Virusları ve Özellikleri Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics. 2010;3(2):1-4
24. Us AD. Pandemik influenza enfeksiyonunda etyopatogenez ve laboratuvar tanı yöntemleri. *Hacettepe tıp dergisi* 2010; 41: 13-27.
25. Şanlı K. İnfluenza virus ve domuz gribi. *JOPP Derg* 2010; 2(1): 4-12.
26. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları Bulaşıcı Hastalıklar Laboratuvar Tanı Rehberi Cilt 3 Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı Ankara – 2014
27. Henrickson KJ. Parainfluenza viruses. *Clin Microbiol Rev*. Nisan 2003;16(2):242-64.
28. Karron RA, Collins PL. Parainfluenza Viruses. In: Fields-Virology, Knipe D, Howley PM (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, London, 2007: pp. 1497- 1526
29. Fry AM, Curns AT, Harbour K, Hutwagner L, Holman RC, Anderson LJ. Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990- 2004. *Clin Infect Dis*. 15 Ekim 2006;43(8):1016-22.
30. Pabbaraju K, Wong S, Lee B, et al. Influenza Other Respir Viruses. 2011;5:99–103 LaSala PR, Bufton KK, Ismail N, et al. *J Clin Virol*. 2007;38:210–216
31. Bozkaya E. Parainfluenza, Adeno, Korona ve Rhinoviruslar. *ANKEM Derg* 2006; 20 (Ek 2):248-53.
32. Lynch JP, Kajon AE. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. Ağustos 2016;37(4):586-602.
33. Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 01 Ağustos 2006;43(3):331-9.
34. Ozturk O, Demir B, Yalcin BM, Unal M. (2014). Birinci Basamakta Adenovirus Enfeksiyonları (Adenovirus in Primary Care Infections). 1309-0461. 6. 21-25.
35. Başok E. Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Çocuklarda Sık Görülen Viral Etkenlerin Çeşitli Yöntemlerle Araştırılması 2018, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi,43 Sayfa, Kayseri (Prof. Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU)
36. Jacobs SE, Lamson DM, St George K, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev* 2013;26(1):135-62.

37. Lee WM, Lemanske RF, Evans MD, Vang F, Pappas T, Gangnon R, vd. Human Rhinovirus Species and Season of Infection Determine Illness Severity. *Am J Respir Crit Care Med*. Kasım 2012;186(9):886-91.
38. Tekinsoy M. Çocukluk Çağında Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu Etkeni Virüslerin Retrospektif Olarak Araştırılması 2022, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 57 Sayfa, Bursa (Doç. Dr. Harun AĞCA)
39. Altındış M, Dal T. Yeni bir viral tehdit: Enterovirüs D68. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 73 3 293–302.
40. Keeren K, Böttcher S, Diedrich S. Enterovirus Surveillance (EVSURV) in Germany. *Microorganisms*. 2021 Sep 22;9(10):2005. doi: 10.3390/microorganisms9102005. PMID: 34683328; PMCID: PMC8538599
41. Hayes A, Nguyen D, Andersson M, Anton A, Bailly J-L, Beard S, vd. A European multicentre evaluation of detection and typing methods for human enteroviruses and parechoviruses using RNA transcripts. *Journal of medical virology*. 2020;92(8):1065-74.
42. Arabacı Ç, Tutak GA, Kesim BE, Ertürk B, Ak K, Ağaç E, SARS-Cov-2 Virüsünün Özellikleri ve Mikrobiyolojik Tanısı. *The Characteristics Of SARS CoV-2 Virus And Microbiological Diagnosis*. *Galenos* 2020;71501.
43. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, vd. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016;24(6):490-502.
44. CDC Public Health Image Library (PHIL) erişim tarihi: 2024-02-13 <https://phil.cdc.gov/QuickSearch.aspx>.
45. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID?19) outbreak—an update on the status. *Mil Med Res*. 2020; 7(1): 1-10.
46. Lai MMC, Perlman S, Anderson LJ. Coronaviridae in: *Fields-Virology*, Knipe D, Howley PM (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, London, 2007: pp. 1306-1335.
47. Tatar B, Adar P. SARS-CoV-2: Mikrobiyoloji ve Epidemiyoloji. *İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi* 2020; 30:27-35.
48. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect* 2020;26(6):729-734
49. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses Methods Protoc* 2015; 1282:1–23.
50. Panda S, Mohakud NK, Pena L, Kumar S. Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *Int J Infect Dis*. 2014 Aug;25:45-52.
51. Jokela P, Piiparinen H, Luiro K, Lappalainen M. Detection of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by duplex real-time RT-PCR assay in comparison with direct fluorescent assay. *Clinical Microbiology and Infection*. 01 Ekim 2010;16(10):1568-73.
52. Yaman G. Human Bocavirus. *Van Tıp Dergisi* 2006; 13: 109-112.
53. Alkan S, Yılmaz Ö, Yüksel H. New Etiological Agents Of Childhood Lower Respiratory Tract Infectios. *Türkiye Çocuk Hast Der*. 2010;4(3):187-92.
54. Allander T. Human bocavirüs. *J Clin Virol* 2008; 41(1):29:33.

55. Lindner J, Karalar L, Schimanski S, Pfister H, Struff W, Modrow S. Clinical and epidemiological aspects of Human Bocavirüs infection J Clin Virol 2008; 43:391-395.
56. Fischer TK, Midgley S, Dalgaard C, Nielsen AY. Human parechovirus infection, Denmark. Emerg Infect Dis. 2014 Jan;20(1):83-7.
57. Tokak S, Özdemir M. İnsan parechoviruslarının özellikleri, Epidemiyolojisi ve Klinik önemi. Cukurova Medical Journal, c. 44, sy. 3, 2019, ss. 1118-30, doi:10.17826/cumj.528673.
58. Tokak S. Konya Bölgesindeki Solunum Yolu Patojeni Olan İnsan Parechoviruslarının (HPeV) Araştırılması. 2019, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 42 Sayfa, Konya, (Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR).
59. Gürler N. Pnömonokok infeksiyonlarında mikrobiyoloji ve direnç. ANKEM Derg. 2008; 22, 238-25
60. Somer A. Çocukluk çağı pnömonokok infeksiyonlarında klinik ve tedavi, ANKEM Derg. 2008; 22, 252-257.
61. Resti M, Micheli A, Moriondo M, Becciolini L, Cortimiglia M, Canessa C, vd. Comparison of the effect of antibiotic treatment on the possibility of diagnosing invasive pneumococcal disease by culture or molecular methods: a prospective, observational study.
62. Butler DF, Myers AL. Changing Epidemiology of Haemophilus influenzae in Children. Infect Dis Clin North Am. 2018;32(1):119-28
63. Hacımustafaoğlu MK. İnvaziv H. İnfluenzae Tip B Enfeksiyonları; Klinik ve Tedavi. Güncel Pediatri 2 3 112–115. (01 Eylül 2004)
64. Otur G, Kılıç A, Yıldız İs, Varkal MA, Devocioğlu E. Boğmaca enfeksiyonunun epidemiyolojisi. Çocuk Dergisi. 2014;14(2):43-51.
65. Mattoo S, Cherry JD. Molecular Pathogenesis, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Respiratory Infections due to Bordetella pertussis and Other Bordetella subspecies. Clinical Microbiology Reviews. 2005;18(2):326-82
66. Somer A. Boğmaca: Epidemiyoloji ve Klinik. ANKEM Derg. 2011; 25:218- 23.
67. Razin S, Yorgev D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. Microbiol Mol Biol Rev. 1998;62(4):1094-156
68. Somer A. Pediatride Atipik Pnömoniler. ANKEM Dergisi. 2012; 26 (Ek 2); 234-240.
69. Waites KB. New concepts of Mycoplasma pneumoniae infections in children. Pediatr Pulmonol. 2003; 36:2672-78
70. Hacımustafaoğlu M. Mycoplasma pneumoniae Enfeksiyonu Rutin Tanısı. Çocuk Enfeksiyon Dergisi, cilt.12, sayı.2, 2018, ss.83- 84
71. Vural T. Legionella İnfeeksiyonları. Ankem Derg 2014; 28 (Ek 2 Kongre sunuları): 167-176
72. Arora B, Kaur KP, Sethi B. Review article Legionellosis: An update. Int J Clin Diag Res 2012; 6: 1331-1336
73. Murdoch DR. Diagnosis of Legionella infection. Clin Infect Dis 2003; 36: 64–69
74. Kılıç A, Doğanç L. Chlamydia cinsi bakteriler. Türk Mikrobiyol Cem. Derg. 2003; 33: 365-376.
75. Blasi, F., Tarsia, P. ve Aliberti, S. (2009). Chlamydia pneumoniae. Clinical Microbiology and Infection, 15, 29-35
76. Ağaçfıdan A. Atipik pnömoni etkeni olarak Chlamydia'nın laboratuvar tanısı. Ankem Derg. 10 (no:3): 347-350 (1996)

77. Midyat L, Kurugöl Z, Asar G, Koturoğlu G. Çocukluk çağı solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik kullanımı ve ailelerin tutumu. *J Pediatr Inf* 2007; 1: 135-8.996; 10: 347-350.
78. Boers SA, Melchers WJG, Peters CJA, Toonen M, McHugh MP, Templeton KE, vd. Multicenter Evaluation of QIAstat-Dx Respiratory Panel V2 for Detection of Viral and Bacterial Respiratory Pathogens. *J Clin Microbiol*. 26 Mayıs 2020;58(6):e01793-19.
79. Kurskaya O, Ryabichenko T, Leonova N, et al. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized children in Novosibirsk City, Russia (2013-2017). 2018;13:e0200117. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200117>
80. Goka EA, Valley 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.
81. Şamlıoğlu P, Karaca Derici Y, Yılmaz N, Hancı S. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Saptanan Bakteriyel Etkenlerin Değerlendirilmesi. *FLORA* 2020;25(1):28-32
82. 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.
83. 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.
84. Gülen F, Yıldız Atikan B, Çiçek C, Demir E, Tanaç R. Ten year retrospective evaluation of the seasonal distribution of agent viruses in childhood respiratory tract infections. *Türk pediatri arşivi*. 01 Mart 2014;49:42-6.
85. Ecemiş T, Yılmaz Ö, Şanlıdağ T, Akçalı S, Yüksel H. Üst solunum yolu enfeksiyonlu çocuklarda viral etkenlerin multipleks PCR ile araştırılması. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2012; 2(1):1-5
86. 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
87. Ünüvar E, Yıldız İ, Kılıç A, Aslan SS, Çakal B, Toprak S, et al. Viral Etiology and Symptoms of Acute Upper Respiratory Tract Infections in Children. *Turk J Med Sci* 2009;39 (1):29- 35.
88. Jarrett J, Uhteg K, Forman MS, et al. Clinical performance of the GenMark Dx ePlex respiratory pathogen panels for upper and lower respiratory tract infections. *J Clin Virol* 2021;135:1–15
89. Zeng ZQ, Chen DH, Tan WP, Qiu SY, Xu D, Liang HX, Chen MX, Li X, Lin ZS, Liu WK, Zhou R. Epidemiology and clinical characteristics of human coronaviruses OC43, 229E, NL63, and HKU1: a study of hospitalized children with acute respiratory tract infection in Guangzhou, China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Feb;37(2):363-369. doi: 10.1007/s10096-017-3144-z. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29214503; PMCID: PMC5780525.
90. Levine O.S. et al. 'Development, evaluation and implementation of Haemophilus influenza type b vaccines for young children in developing countries: current status and priority actions' *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1998, 17:95-113

91. 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.
92. Chen J, Hu P, Zhou T, Zheng T, Zhou L, Jiang C, Pei X. Epidemiology and clinical characteristics of acute respiratory tract infections among hospitalized infants and young children in Chengdu, West China, 2009-2014. *BMC Pediatr*. 2018 Jul 5;18(1):216. doi: 10.1186/s12887-018-1203-y. PMID: 29976175; PMCID: PMC6034247



7.EKLER

7.1 Ek 1: Yerel Etik Kurul Karar Metni

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuklarda Üst Solunum Yolu Enfeksiyon Etkenlerinin Multipleks PCR Yöntemiyle Araştırılması		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	408		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/408	Tarih: 18.01.2023	
	Sorumlu Araştırmacısı Prof.Dr.Tekin KARSLIGİL olan "Çocuklarda Üst Solunum Yolu Enfeksiyon Etkenlerinin Multipleks PCR Yöntemiyle Araştırılması " başlıklı proje öneri dosyası ile ilgili belgeler incelenmiş olup, etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Yasemin ZER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Yasemin ZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Muradiye NACAK	Tıbbi Farmakoloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Seval KUL	Biyoistatistik	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Osman BAŞPINAR	Çocuk Kardiyoloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Maruf ŞANLI	Göğüs Cerrahi	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Suzan TABUR	Endokrinoloji ve Metabolizma	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ	Çocuk Nefroloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Nurgül ÖZDEMİR	Psikiyatri Hemşireliği	Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr. İlhan BAHŞI	Anatomi	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Fatih SARI	Protetik Diş Tedavisi	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr. Şengül ŞAHİN	Psikiyatri	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Burak YAMAN	Fizyoloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm.Dr.Melih HANGÜL	Pediyatrik Göğüs Hastalıkları	Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Emine Aybiken YILDIRIM	Hukukçu	Gaziantep Barosu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Zeki EKİNCİ	Sağlık Meslek Mensubu Olmayan Üye	Şahinbey Belediyesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*Toplantıda Bulunma

--

İmza

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocuklarda Üst Solunum Yolu Enfeksiyon Etkenlerinin Multipleks PCR Yöntemiyle Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	408

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma Merkezi Binası (GAÜNDAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 27310 Şehitkamil/Gaziantep
	TELEFON	0342 360 12 00-Dahili 4800
	FAKS	-
	E-POSTA	etikkurul@gantep.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Tekin KARSLIĞIL
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Mikrobiyoloji
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	
	DESTEKLEYİCİ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÖBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐
		FAZ 2 ☐
		FAZ 3 ☐
		FAZ 4 ☐
		Gözetimsel ilaç çalışması ☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐
		İlaç dışı klinik araştırma ☒
		Diğer ise belirtiniz :
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				

8.ÖZGEÇMİŞ

ÖZGEÇMİŞ
KİŞİSEL BİLGİLER
Adı Soyadı: Tuğba TEKEREK Unvanı : Diyetisyen Uyruğu : TC Medeni hali : Evli e-mail : Görev yeri: Abdulkadir Konukoğlu Sağlıklı Hayat Merkezi
EĞİTİM BİLGİLERİ
Yüksek Lisans: Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimler Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (devam ediyor) Lisans: Ege Üniversitesi, İzmir Atatürk Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik, 2014 Lise: Kayseri Mustafa Eminoğlu Anadolu Lisesi, Fen Bilimleri, 2010
İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER
Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşlar: 1-Muş İl Sağlık Müdürlüğü/ Merkez Toplum Sağlığı Merkezi /2015-2018 2-Gaziantep Şehitkamil İlçe Sağlık Müdürlüğü/Abdulkadir Konukoğlu Sağlıklı Hayat Merkezi /2018- Şu an
SAHA GÖREVLİSİ OLARAK KATILINAN ARAŞTIRMALAR
1- Türkiye Çocukluk Çağı Obezite Araştırması 2016 (Cosi-tur 2016)