

Kahramanmaraş İlinde Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu Ön Tanısı Olan Hastalarda Multipleks PCR Yöntemiyle Viral ve Bakteriyel Etkenlerin Sıklığının Araştırılması

*Investigation of the Prevalence of Viral and Bacterial Agents by Multiplex PCR Method in
Patients with a Pre-Diagnosis of Acute Respiratory Tract Infection
in Kahramanmaraş Province*

Özlem KİRİŞÇİ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran hastalarda solunum yolundan izole edilen patojenlerin dağılımı ve sıklığının belirlenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve yöntemler: 1 Nisan - 31 Haziran 2023 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran akut solunum yolu enfeksiyonu ön tanısı hastalarının solunum yolu örnekleri, multipleks gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (MRT-PZR) Bio-Speedy Solunum Yolu RT-qPCR MX-24T (Bioeksan, İstanbul, Türkiye) paneli ile incelendi. Bu panel, 18 virüs ve 6 bakteriyi aynı anda tespit edebilme kapasitesine sahiptir ve örneklerin nükleik asitleri Bio-Rad Thermal Cycler CFX96 (Bio-Rad, ABD) cihazında analiz edildi.

Bulgular: Değerlendirilen 448 solunum örneğinden 168'i (%37.5) pozitif çıktı. Bu pozitif örneklerde toplam 246 patojen belirlendi; bunların 84'ü (%34.1) viral, 162'si (%65.9) bakteriyel etkenlerden oluştu. En sık rastlanan patojenler *Haemophilus influenzae* (n=100) ve *Streptococcus pneumoniae* (n=62) oldu. Pozitif örneklerin 102'sinde (%22.8) tek etken, 57'sinde (%12.7) ikili etken, 9'unda (%2) 2 ve daha fazla etken pozitifliği saptanırken, 280'inde (%62.5) etken saptanmadı. Koenfeksiyonlar arasında SARS-CoV-2'nin yalnızca 7 örnekte tespit edildiği gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışma, solunum yolu patojenlerinin moleküler yöntemlerle ilk kez ilimizde kapsamlı olarak değerlendirildiği bir araştırmadır. Bulgular, geniş bir patojen yelpazesi ve koenfeksiyon çeşitliliği göstermektedir. Araştırmada, geniş bir etken patojen yelpazesi belirlenmiş olup, en sık saptanan patojenler sırasıyla *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae* olarak tespit edilmiştir. MRT-PZR yönteminin hızlı ve hassas tanı sağlayarak gereksiz antibiyotik kullanımını önleyebileceği, enfeksiyon kontrolü açısından klinisyenlere yol gösterici olacaktır.

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

Abstract

Objective: This study aimed to determine the distribution and frequency of pathogens isolated from respiratory tract samples of patients presenting at Kahramanmaraş Sutcu Imam University Research and Application Hospital.

Materials and methods: Between April 1 and June 31, 2023, respiratory samples from patients with acute respiratory tract infections at Kahramanmaraş Sutcu Imam University Hospital were analyzed using the Bio-Speedy Respiratory RT-qPCR MX-24T panel. This panel can simultaneously detect 18 viruses and 6 bacteria, and nucleic acids from the samples were analyzed using the Bio-Rad Thermal Cycler CFX96.

Results: Out of 448 respiratory samples evaluated, 168 (37.5%) were positive. Among these positive samples, 246 pathogens were identified; 84 (34.1%) were viral, and 162 (65.9%) were bacterial. The most frequently detected pathogens were *Haemophilus influenzae* (n=100) and *Streptococcus pneumoniae* (n=62). While 102 (22.8%) of the samples were positive for a single agent, 57 (12.7%) were positive for two agents, 9 (2%) were positive for 2 or more agents, and no agent was detected in 280 (62.2%) samples. Co-infections with SARS-CoV-2 were observed in only 7 samples.

Conclusion: This study is the first comprehensive evaluation of respiratory pathogens using molecular methods in our region. The findings reveal a wide range of pathogens and co-infection diversity. The study identified a broad spectrum of pathogens, with *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* being the most common.

The MRT-PZR method can prevent unnecessary antibiotic use by providing rapid and sensitive diagnosis and will guide clinicians in terms of infection control.

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

Yazışma Adresi: Özlem KİRİŞÇİ, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Kahramanmaraş, Türkiye.

Telefon: +90 5052929196 **e-mail:** dr_ozlemgitmisoglu@hotmail.com

ORCID No: 0000-0003-4784-8183

Geliş tarihi: 13.06.2024

Kabul tarihi: 03.09.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1500719

GİRİŞ

Solunum yolu enfeksiyonları dünya genelinde yaygın olarak görülmekte ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde her yaş grubunda en sık karşılaşılan hastalıklar arasında yer almaktadır. Bu enfeksiyonlar, küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir (1,2). Solunum yolu virüsleri genellikle kendiliğinden geçen, hafif veya orta şiddette üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olsalar da, özellikle çocuklar, yaşlılar ve duyarlı bireylerde bronşiolit, pnömoni ve solunum yetmezliği gibi ölüm riski yüksek alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açabilirler (1,3).

Viral solunum yolu enfeksiyonları tüm yaş gruplarını etkiler, ancak çocuklar ve yetişkinler arasındaki etkiler farklılık gösterir. Çocuklarda bu enfeksiyonlar sık sık komplikasyonlara yol açarak okul devamsızlığı ve hastaneye yatışlara neden olurken, yetişkinlerde iş gücü kaybı ve buna bağlı ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu durum, toplum sağlığını ve ekonomik verimliliği olumsuz yönde etkileyen önemli bir sorundur (4).

Solunum yolu virüsleri doğrudan temas, damlacık veya aerosol yoluyla bulaşır. Solunum yolunu etkileyen başlıca virüsler arasında influenza virüsü (IFN), adenovirüs (AdV), metapneumovirüs (MPV), respiratuvar sinsityal virüs (RSV), rinovirüs (RV), parainfluenza virüsü (PIV), bocavirüs (BoV) ve koronavirüs (CoV) bulunur. IFN, PIV, MPV ve RSV'nin salgınlara yol açtığı, AdV, CoV ve RV'nin ise daha çok yerel enfeksiyonlara neden olduğu rapor edilmektedir (4).

Alt solunum yolu enfeksiyonu şüphesi olan hastalardan uygun balgam örneği alınmalı ve bu örnek mikroskop altında Gram boyama ile incelenmelidir. Balgam, orofarengeal flora ile kontamine olabilir ve bazı hastalar kültür öncesinde antibiyotik kullanmış olabilir, bu da kültür sonuçlarında mikroorganizma ürememesine neden olabilir. Eğer Gram boyamasında bol miktarda polimorfonükleer lökosit (PMNL) gözlenmesine rağmen mikroorganizmalar tespit edilmiyor ya da kültürde üreme olmuyorsa, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, solunum yolu virüsleri veya *Legionella* türleri gibi patojenler söz konusu olabilir. Toplum kaynaklı alt solunum yolu enfeksiyonlarında rutin balgam kültürlerinin tanısal değeri sınırlıdır (5). Günümüzde, yüksek hassasiyet sunan en yeni teknoloji olan Multiplex Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (MRT-PZR) yöntemi, solunum yolu patojenlerini genellikle 2-3 saat içinde hızlı bir şekilde tespit etme olanağı sağlar. Bu yöntem, enfeksiyonların tanısını çok daha hızlı ve güvenilir bir şekilde koymayı mümkün kılar (6). MRT-PZR yöntemi, tek bir örnek üzerinde tek bir işlemle birden fazla solunum virüsü ve bakteriyi aynı anda belirleyebilir. Geleneksel solunum virüslerinin yanı sıra, hücre kültürü yapılamayan veya zor

üreyen metapneumovirüs (MPV), koronavirüs türleri (HCoV-NL63, HCoV-HKU1) ve bocavirüs (BoV) gibi daha az bilinen patojenlerin de tanınmasını sağlar (7-9). Viral yükün düşük olduğu örneklerde veya antimikrobiyal tedavi gören hastalardan alınan örneklerde bile MRT-PZR yöntemiyle viral veya bakteriyel patojenler hassas bir şekilde tespit edilebilir. Ancak, bu yöntemin maliyeti yüksek olup, uygulamanın deneyimli personel gerektirmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır (5,9).

Bu araştırmanın amacı, hastanemize başvuran ve akut solunum yolu enfeksiyonu teşhisi konulan hastalardan solunum yolu örneklerinde izole edilen patojen türlerini ve bu patojenlerin sıklığını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1 Nisan - 31 Haziran 2023 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne akut solunum yolu enfeksiyonu belirtileriyle başvuran hastaların solunum yolu örneklerine ait MRT-PZR sonuçları geriye dönük olarak incelendi. Akut solunum yolu enfeksiyonu bulunan hastalardan alınan nazofarengeal sürüntü örnekleri, soğuk zincir kurallarına uygun olarak Bio-Speedy vNAT transfer tüpü (Bioeksen, İstanbul, Türkiye) içinde Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na iletildi. Nükleik asit ekstraksiyonu klinik örneklerden transfer tüpü içinde yapıldığından, örnekler doğrudan PZR testinde kullanıldı. Solunum yolu örneklerinde virüs ve bakterilere ait nükleik asitlerin (DNA veya RNA) varlığı, Bio-Speedy Solunum Yolu RT-qPCR MX-24T paneli (Bioeksen, İstanbul, Türkiye) kiti kullanılarak araştırıldı. MRT-PZR tekniğine dayanan bu sistem, aynı anda 18 virüs ve 6 bakteriyi tespit edebilmektedir. Kullanılan solunum paneli kiti ile belirlenebilen patojenler şunlardır: human koronavirüs (HCoV) türleri; SARS-CoV-2, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1; influenza virüsleri tip A ve B (INF A/B); parainfluenza virüsleri tip 1-4 (PIV 1-4); metapneumovirüs (HMPV); rinovirüs (HRV); adenovirüs (AdV); human bocavirüs (HBoV); human parechovirüs (HPeV); respiratuvar sinsityal virüs A/B (RSV); ayrıca *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* ve *Streptococcus pneumoniae*. Amplifikasyon, floresan ışımanın ölçülmesi ve veri analizi, Bio-Rad Thermal Cycler CFX96 (Bio-Rad, ABD) ısı döngü cihazında üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde gerçekleştirildi.

BULGULAR

Çalışma sürecinde değerlendirilen 448 solunum örneğinden 168'i (%37.5) pozitif, 280'i (%62.5) negatif olarak sonuçlandı. Pozitif bulunan 168 örnekten elde

edilen toplam 246 patojenin 84'ü (%34.1) viral, 162'si (%65.9) bakteriyel etkenlerden oluştu (**Tablo 1**). En sık enfeksiyon kaynağı olarak *Haemophilus influenzae* (n=100) ve *Streptococcus pneumoniae* (n=62) belirlendi. Akut solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla laboratuvara gönderilen örnekler arasında 168 pozitif örneğin; %22.8'inde tek etken, %12.7'sinde iki etken, %1.6'sında üç etken, %0.4'ünde ise dört etken tespit edildi. İkili etkenler arasında en sık rastlanan kombinasyon *Haemophilus influenzae* ve *S. pneumoniae* oldu (n=34). SARS-CoV-2 ile koenfeksiyon yalnızca 7 örnekte gözlemlenirken, rinovirüs, bocavirüs, parechovirüs ve mevsimsel koronavirüslerle pozitiflik tespit edildi (**Tablo 2**).

TARTIŞMA

Solunum yolu enfeksiyonları bulunan hastalarda patojen mikroorganizmaların zamanında tespiti ve uygun antimikrobiyal tedavinin başlanması, hastalık ve ölüm oranlarını azaltmada kritik bir rol oynamaktadır. Hastaların klinik ve radyolojik bulguları benzerlik gösterdiğinden, etiyolojik etkenlerin kesin belirlenmesi ancak etkili mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin uygulanmasıyla mümkün olmaktadır. Solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan patojenleri yüksek hassasiyetle tespit edebilen MRT-PZR yöntemleri yaygınlaşmış, bakteriyel ya da viral enfeksiyonların ayırımını kısa zamanda yaparak doğru ve etkin tedavi kararlarının alınmasına katkıda bulunmuş ve epidemiyolojik verilerin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır (10). Bu çalışmamız, ilimizde solunum yolu patojenlerinin moleküler yöntemlerle tanımlandığı ilk araştırma özelliğine sahiptir ve akut solunum yolu enfeksiyonu tanısı konan hasta-

larda patojenlerin sıklığını ve dağılımını incelemektedir. Moleküler yöntemlerle yapılan çalışmalarda kullanılan kit, hasta grubu ve çalışmanın yapıldığı dönem dikkate alarak etken saptama oranlarının, %30.9 ile %96.1 arasında değiştiği rapor edilmiştir (11,12). Şirin ve ark. yaptıkları çalışmada, örneklerin %40.8'inde herhangi bir etken saptayamazken, %59.2 en az bir viral veya bakteriyel patojen pozitif olarak saptamışlardır (10). Kanberoğlu ve ark. araştırmasında ise 152 hastadan 103'ünde (%67.8) MRT-PZR yöntemi ile solunum patojenleri tespit edilmiştir (13). Bu çalışmada ise değerlendirilen örneklerin %37.5'inde en az bir viral veya bakteriyel patojen pozitif olarak bulunurken, %62.5'inde hiçbir etken tespit edilmemiştir (**Tablo 1**). Bu oran, literatürde bildirilen değerlerle uyumlu bir sonuç göstermektedir. Kültür yöntemleri kullanılarak klinik örneklerde bakteriyel etken tespit oranı %13 olarak bulunurken, PCR yöntemleri ile bu oran %41 olarak tespit edilmiştir (14).

Solunum yolu enfeksiyonları bakteriler, virüsler ve mantarlar tarafından meydana gelebilir, ancak bu enfeksiyonların çoğu virüslerden kaynaklanmaktadır (15,16). Türkiye'de çocuklarda yapılan çalışmalarda, akut alt solunum yolu enfeksiyonu patojen etkenleri en sık RSV, influenza virüsü ve rinovirüslerin olduğunu ortaya koymuştur (7,17,18). Uluslararası çalışmalar da benzer sonuçlar göstermektedir; rinovirüs, RSV, parainfluenza ve influenza virüslerinin ardından bocavirüs en sık karşılaşılan virüs olarak belirtilmiştir (19-21). Kocaeli ve İstanbul illerini kapsayan bir çalışmada Özdamar ve ark., 283 solunum yolu örneğinde en sık sırasıyla HRV, AdV, INF'ler ve RSV A/B tespit etmişlerdir (8). Nötropenik 50 erişkin hastayı kapsayan Bursa'da yapılan bir çalışmada, en yaygın akut

Tablo 1. Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Hastalarda Etken Dağılımı

Etken	n %	Etken	n %	Etken	n %
AdV	6 %2.4	HBoV	13 %5.3	<i>H. influenzae</i>	100 %40.7
HCoV-229E	3 %1.2	PIV 1-4	8 %3.3	<i>S. pneumonia</i>	62 %25.2
HCoV-HKU1	2 %0.8	HPeV	7 %2.8	INF-B	3 %1.2
HCoV-OC43	2 %0.8	HMPV A/B	4 %1.6	HRV A/B	13 %5.3
SARS CoV 2	21 %8.6	RSV A/B	2 %0.8	Toplam	246 %100

RSV: Respiratuar sinsityal virüs; ADV: Adenovirüs; INF A/B: Influenza virüs tip A ve B; PIV 1-4: Parainfluenza virüs tip 1-4; HRV A/B: Human rhinovirüs A/B; HCoV: Human coronavirüs; HBoV: Human bocavirüs; HMPV: Human metapneumovirüs; HPeV; human parechovirüs

Tablo 2. Solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda koenfeksiyonların dağılımı

Tek etken enfeksiyonu n (%)		İkili Etken enfeksiyonu n (%)		Üçlü Etken enfeksiyonu n (%)		Dörtlü etken enfeksiyonu n (%)	
<i>H. influenzae</i>	44 %9.8	<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	34 %7.6	HBoV + RSV A/B + HRV	1 %0.2	ADV + HBoV + <i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1 %0.2
<i>S. pneumoniae</i>	21 %4.7	ADV + <i>H. influenzae</i>	3 %0.7	HBoV + <i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	2 %0.4	HRV A/B+ <i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i> + PIV	1 %0.2
SARS COV 2	14 %3.1	HBoV + SARS COV 2	1 %0.2	HBoV + <i>H. influenzae</i> + HPeV	1 %0.2		
HBoV	5 %1.1	HBoV + <i>H. influenzae</i>	2 %0.4	HCoV-HKU1+ <i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1 %0.2		
HRV A/B	5 %1.1	HCoV-229E+ HCoV-HKU1	1 %0.2	HMPV A/B + <i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1 %0.2		
HPeV	3 %0.7	HCoV-OC43+ HPeV	1 %0.2	ADV + <i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1 %0.2		
PIV 3	1 %0.2	HRV A/B + <i>H. influenzae</i>	3 %0.7				
PIV 4	3 %0.7	<i>H. influenzae</i> + PIV 1-4	2 %0.4				
INF-B	2 %0.4	INF-B + <i>H. influenzae</i>	1 %0.2				
RSV	1 %0.2	HMPV A/B + <i>H. influenzae</i>	3 %0.7				
ADV	1 %0.2	SARS COV 2 + HRV A/B	3 %0.7				
HCoV-229E	1 %0.2	SARS COV 2 + HPeV	2 %0.4				
HCoV-OC43	1 %0.2	SARS COV 2 + HCoV-229E	1 %0.2				
Toplam	102	Toplam	57	Toplam	7	Toplam	2

RSV: Respiratuar sinsityal virüs; ADV: Adenovirüs; INF A/B: Influenza virüs tip A ve B; PIV 1-4: Parainfluenza virüs tip 1-4; HRV A/B: Human rhinovirüs A/B; HCoV: Human coronavirüs; HBoV: Human bocavirüs; HMPV: Human metapneumovirüs; HPeV; human parechovirüs

solunum yolu etkenleri sırasıyla HCoV'lar (%49.1), PIV (%24.5), INF'ler (%11.3) ve RSV A/B (%5.7) olarak tespit edilmiştir (22). Konvansiyonel hücre kültürü izolasyonu veya immüno floresans analizi ile doğrudan tespit edilemeyen rhinovirüs, koronavirüs OC43 ve

human metapneumovirüsler Multiplex-PZR ile tespit edilebilmiştir. Yurt dışından bildirilen çalışmalarda; Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık karşılaşılan solunum yolu etkeni virüsler influenza virüs, RSV ve parainfluenza, Fransa'da bildirilen çalışmalar da human

metapneumovirüs ve RSV'nin en yaygın patojenler olduğu gösterilmiştir (23,24). Çin'in birçok bölgesinde, solunum yolu enfeksiyonu yaşayan çocuklarda en sık tespit edilen virüsler influenza virüsü, RSV ve rhinovirüs olarak bulunmuştur (25). Rusya batı kesiminde bildirilen çalışmalarda RSV, rhinovirüs, parainfluenza virüsü ve influenza virüslerinin anlamlı bir şekilde saptandığı gözlemlenmiştir (26). Çalışmamızda, solunum yolu örneklerinden izole edilen patojenlerin %34.1'ini viral etkenlerin oluşturduğu ve en sık tespit edilen virüsler; SARS-CoV-2 (%8.6), HBoV (%5.3), PIV (%3.3), HCoV'lar (%2.8), HPeV (%2.8) ve ADV (%2.4) olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).

Türkiye'de moleküler yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalarda, *S. pneumoniae*'nin solunum yolu örneklerinden en sık tespit edilen bakteriyel etken olduğu bildirilmiştir (9,13,27,28). Şirin ve ark. 2022 yılında yaptıkları çalışmada, *S. pneumoniae*, *S. aureus* ve *C. Pneumoniae*'nin en sık izole edilen bakteriyel etkenler olarak bildirmişlerdir (10). İzmir'de Kanberoğlu ve ark. gerçekleştirdiği çalışmada ise, en sık tespit edilen bakteriyel etkenleri sırasıyla *S. pneumoniae*, *S. aureus* ve *M. pneumoniae* olarak bildirmişlerdir (13). Uluslararası çalışmalar incelendiğinde, etkenlerin sıklık dağılımı ülkelere göre farklılık göstermekte ancak genellikle en sık tespit edilen etken *S. pneumoniae*, bunu (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), *H. influenzae* veya *S. aureus* takip etmektedir (29-32). Çalışmamızda da, literatürdeki bulgularla uyumlu olarak, *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* bakteriyel etkenler arasında, tekli veya çoklu enfeksiyonlarda en sık tespit edilen iki etken olarak belirlenmiştir.

Araştırmaların bir çoğunda, solunum yolu örneğinde birden fazla patojenin olması klinik tablonun şiddetini olumsuz etkilemediği yönünde iddia edilse de, koenfeksiyonların hastalığın şiddeti üzerindeki etkisi hâlâ tartışma konusudur (3,12,33). Literatür tarandığında, koenfeksiyon oranları ve bu koenfeksiyonlarda bulunan patojenlerin dağılımına dair çeşitli bulgular elde edilmiştir. Çocuk hastaları içeren on dokuz farklı çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analizde, koenfeksiyon oranlarının %5 ile %62 arasında değiştiği, koenfeksiyonlarda en yaygın görülen etkenin RSV olduğu ve RSV'nin yanında en çok AdV, HBoV ve INF-A'nın eşlik eden patojenler olduğu bildirilmiştir (12). Çin'de yürütülen çok merkezli bir çalışmada Zhang ve ark., koenfeksiyonlarda en sık görülen patojenlerin INF'ler ve HRV olduğunu bildirmişlerdir (34). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Çolak ve ark., koenfeksiyonlarda HCoV'lara en çok eşlik eden patojenin HRV olduğunu belirtmişlerdir (35). Başka bir yerli çalışmada, koenfeksiyon vakalarının büyük kısmının çocuk

yaş grubunda olduğu ve sırasıyla en yaygın patojenlerin RSV ve HRV olduğu bildirilmiştir (36). Çalışmamızda ise, 66 örnekte (%39.3) iki veya üç patojenin aynı anda varlığı tespit edilmiştir. En yaygın koenfeksiyon kombinasyonu *H. influenzae* ve *S. pneumoniae* (n=34) olurken, koenfeksiyonlarda en fazla rastlanan etkenler sırasıyla HCoV'lar (n=13), bocavirüs (n=8), rhinovirüs (n=8), HPeV (n=4) ve PIV (n=3) olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

Sonuç olarak, çalışmamızda geniş bir etken patojen yelpazesi ortaya konmuştur. Bu araştırma, ilimizde solunum yolu patojenlerinin moleküler yöntemlerle araştırılmasına yönelik gerçekleştirilen ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Ancak yaş (çocuk-erişkin), cinsiyet (kadın-erkek) ve klinik (poliklinik-yatan) dağılımı ile klinik değerlendirme gibi bazı sınırlamalar mevcut olup, epidemiyolojik veri açısından literatüre önemli katkılar sağladığı düşünülmektedir.

Solunum yolu enfeksiyonlarında etken patojenlerin tespiti amacıyla MRT-PZR yönteminin kullanılması, bu yöntemin hem hızlı olması, hem de erken dönemde tanıyı koyarak gereksiz antibiyotik kullanımını engellemesi açısından değerlidir ve bu konuda daha fazla araştırma yapılması büyük önem taşımaktadır.

Finansal Açıklama ve Çıkar Çatışması: Çalışmamız, herhangi bir kurum veya kuruluş tarafından finanse edilmemiştir. Ayrıca, bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik onay: Bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (protokol no/tarih: 145/28.11.2023). Çalışmaya katılan gönüllülerden yazılı onam alınmıştır ve çalışma, uluslararası Helsinki Deklarasyonu'nun prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

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. Kesson AM. Respiratory Virus Infections. Pediatr Res 2007;8:240-248.
3. Goktas S, Sirin MC. Prevalence and seasonal distribution of respiratory viruses during the 2014-2015 season in Istanbul. Jundishapur J Microbiol. 2016;9(9):e39132.
4. Bayrakdar F, Altaş AB, Korukluoğlu G. Solunum Yolu Virüslerinin 2009-2012 Yılları Arasında Ülkemizdeki Mevsimsel Dağılımı. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2013;43(2):56-66.
5. Mahony JB. Detection of Respiratory Viruses by Molecular Methods. Clin Microbiol Rev. 2008;21:719-747.
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. Akçalı S, Yılmaz N, Güler Ö, Şanlıdağ T, Anıl M. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda solunum yolu viral etkenlerinin sıklığı. *Türk Ped Arş.* 2013;48(3):215-20.
8. 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.
9. Şamlıoğlu P, Karaca Dericı Y, Yılmaz N, Hancı S. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Saptanan Bakteriyel Etkenlerin Değerlendirilmesi. *FLORA.* 2020;25(1):28-32.
10. Şirin MC. Isparta İlinde Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu Ön Tanısı Olan Hastalarda Multiplex PCR Yöntemiyle Viral ve Bakteriyel Etkenlerin Sıklığının Araştırılması. *Med J SDU.* 2022; 29(2):171-178.
11. Uyar M, Kuyucu N, Tezcan S, Aslan G, Taşdelen B. Bronşiyolit tanısı alan 0-2 yaş grubu çocuklarda insan bokavirus ve diğer solunum viruslarının sıklığının araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2014;48(2):242-58.
12. 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.
13. Kanberoğlu Gİ, Güdelloğlu E, Bağ Ö, Ecevit ÇÖ. Akut alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatan çocuklarda Multiplex-PCR ile saptanan enfeksiyöz etkenlerin değerlendirilmesi. *Pam Tıp Derg.* 2021;14:604-610.
14. Aydemir Y, Aydemir O, Pekcan S, Özdemir M. Value of multiplex PCR to determine the bacterial and viral etiology of pneumonia in school-age children. *Paediatrics and International Child Health.* 2015;37:PCR29-34.
15. Mahony JB, Petrich A, Smieja M. Molecular diagnosis of respiratory virus infections. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2011;48(5-6):217-49.
16. Çiçek C, Arslan A, Karakuş HS, Yalaz M, Saz EU, Pullukçu H, ve ark. Akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda solunum viruslarının prevalansı ve mevsimsel dağılımı, 2002-2014. *Mikrobiyol Bul.* 2015;49(2):188-200.
17. Sancaklı Ö, Yenigün A, Kırdar S. Alt solunum yolu enfeksiyonunda nazofaringeal örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu sonuçları. *Çocuk Enfeksiyon Derg.* 2012;6:84-89.
18. Torun SH, Somer A, Kanturvardar M, Badur S, Salman N, Yekeler E. Respiratory viruses; today's troubled agents, candidates for marker of diagnosis and prognosis. *Indian J.* 2013;3:1-6.
19. Qui J, Söderlund Venermo M, Young NS. Human parvoviruses. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30:43-113.
20. Calvo C, Pozo F, García García ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Perez-Brena M, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr.* 2010;99:883-887.
21. Jacques J, Moret H, Renois F, Lévêque N, Motte J, Andréoletti L. Human bocavirus quantitative DNA detection in French children hospitalized for acute bronchiolitis. *J Clin.* 2009;58:408-413.
22. Ağca H, Akalın H, Ali R, Demirdöğen Çetin E, Dalyan Cilo B, Kazak E, ve ark. Nötropenik Hastaların Solunum Yolu Örneklerinde Viral Etkenlerin Araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg.* 2019;49(3):125-31.
23. Falchi A, Turbelin C, Andreoletti L, Arena C, Blanchon T, Bonmarin I, et al. Nationwide surveillance of 18 respiratory viruses in patients with influenzalike illnesses. A pilot feasibility study in the French Sentinel network. *J Med Virol* 2011;83: 1451-1457.
24. Ju X, Fang Q, Zhang J, Xu A, Liang L, Ke C. Viral etiology of influenza-like illnesses in Huizhou, China, from 2011 to 2013. *Arch Virol.* 2014;159:2003-2010.
25. Esposito S, Daleno C, Prunotto G, Claudia Tagliabue A, Borzani I, Fossali E, et al. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7:18-26.
26. Iroh Tam PY. Approach to common bacterial infections *Virol.* 2008;43:142-147.
27. Kurutepe S, Ecemiş T, Özgen A, Biçmen C, Çelik P, Aktoğu Özkan S, ve ark. Toplum Kökenli Pnömonisi Olan Erişkin Hastalar da Konvansiyonel ve Multiplex PCR Yöntemleriyle Bakteriyel Etiyolojinin Araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2012;46(4):523-31.
28. Aydemir Y, Aydemir Ö, Pekcan S, Özdemir M. Value of multiplex PCR to determine the bacterial and viral aetiology of pneumonia in school-age children. *Paediatr Int Child Health.* 2017;37(1):29-34.
29. Ieven M, Coenen S, Loens K, Lammens C, Coenjaerts F, Vanderstraeten A, et al. 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.
30. Bénét T, Sylla M, Messaoudi M, Sanchez Picot V, Telles JN, Diakite A, et al. 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.
31. Honkinen M, Lahti E, Österback R, Ruuskanen O, Waris M. Viruses and bacteria in sputum samples of children with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):300-7.
32. Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, Çiba N, Murayama ve Somay, Takayanagi R, et al. Comprehensive detection of causative pathogens using real-time PCR to diagnose pediatric community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother.* 2008;14(6):424-32.
33. Asner SA, Science ME, Tran D, Smieja M, Merglen A, Mertz D. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(6):e99392.
34. Zhang D, He Z, Xu L, Zhu X, Wu J, Wen W, et al. Epidemiology characteristics of respiratory viruses found in children and adults with respiratory tract infections in southern China. *Int J Infect Dis.* 2014;25:159-64.
35. Çolak M, Aktaş Tapısız A, Güzel Tunçcan Ö, Bozdayı G. COVID-19 pandemisi öncesinde Coronaviridae ailesi pozitifliğinin ve mevsimsel dağılımının; retrospektif olarak değerlendirilmesi (2016-2020). *FLORA.* 2020;25(4):480-9.
36. Çiçek C, Bayram N, Anıl M, Gülen F, Pullukçu H, Saz EU ve ark. Solunum virusları ve influenza A virus alt tiplerinin multiplex PCR yöntemi ile aynı anda saptanması. *Mikrobiyol Bul.* 2014;48(4):652-60.