T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Göz hastalıkları kliniğinde meydana gelen adenovirüs salgınının kontrol altına alınması için olguların ve ekipmanların adenovirüs PZR ile taranması

Dr. Mehmet Kağan Özdemir

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ /2026

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Göz hastalıkları kliniğinde meydana gelen adenovirüs salgınının kontrol altına alınması için olguların ve ekipmanların adenovirüs PZR ile taranması

Dr. Mehmet Kağan Özdemir

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Dr. Öğretim Üyesi Müge TOYGAR DENİZ
Yardımcı Tez Danışmanı: Doç. Dr. Büşra TUĞAN YILMAZ

GOKAEK-2025/10/26
Proje No: 2025/242
KOCAELİ/2026

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan, akademik ve klinik gelişimime paha biçilemez katkılarda bulunan herkese şükranlarımı sunarım

Klinik eğitimim boyunca bizlere sunduğu imkanlar ve akademik disipliniyle bizlere örnek olan, saygıdeğer Profesör Doktor Sıla Akhan hocama;

Tez konumun belirlenmesinin ardından, çalışmanın her aşamasında teknik desteğini ve vizyonunu benden esirgemeyen, sabrı ve yol göstericiliği bu çalışmanın tamamlanmasını sağlayan değerli tez danışmanım Doktor Öğretim Üyesi Müge Toygar Deniz'e;

Eğitim sürem boyunca bilgi birikimlerinden istifade ettiğim, klinik becerilerimin gelişmesinde emeği olan ve sürekli araştırmaya irdelemeye teşvik eden değerli hocam Doktor Özlem Güler'e;

Asistanlık sürecinde en yakınımda olan iyi kötü tüm anılarımı sadece mesai değil hayatımı paylaştığım ve bana dostluklarını sunan çok değerli arkadaşlarım Dr. Melih Berkay Esgin'e Dr. Muhammed Fatih Karaşın'a ve Dr. Uygur Şimşek'e;

Klinikte geçirdiğim asistanlık eğitiminde yoğun süreçleri beraber yaşadığım; sadece mesleki bilgileri değil hekimlik vizyonlarıyla hep öğretici olan ve zorlandığım anlarda yardımlarını hiç esirgemeyen değerli kıdemlilerim Dr. Özenir Kocabıyık Dr. Emre Bayhan Dr. Sonay Arslan Dr. İrem Asena Doğan Öntaş ve Dr. Zeynep Bayraktar'a;

Bu çalışmayı gerçekleştirme sürecimde verdiği maddi destek için Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinasyon Birimine,

Tez sürecinin laboratuvar ve moleküler çalışmalarımın en yoğun dönemlerinde, sadece teknik bilgisiyle değil, aynı zamanda bitmek bilmeyen sabrı ve desteğiyle tüm kahrımı çeken, tecrübelerini benimle paylaşan ve daima çözüm odaklı yaklaşımlarıyla yükümü hafifleten Doktor Öğretim Üyesi Hüseyin Uzuner'e;

Kocaeli'ye ilk geldiğim günden yabancılık çekmeme izin vermeyen ve desteklerini esirgemeyen Emrah Aşık'a

Farklı disiplinlerde uzmanlık eğitimlerini sürdürmelerine rağmen, bu yoğun ve yorucu süreçte desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, hayatın stresini paylaşarak moral bulduğum Dr. Uğur Baran Karakaş ve Dr. Şahin Bahar'a;

Bu süreçte klinikte beraber çalıştığım ve asistanlık dönemimi güzelleştiren Dr. Gamze Kara Sözen, Dr. Zeynep Altun, Dr. Taha Küçük, Dr. Rümeysa Şule Öztürk, Dr. Ayşenur Cihanoğlu Akyıldız, Dr. Cemile Çakmak, Dr. İpek Şentürk, Dr. Oğuzhan Yeykan'a

Çalışma ortamını her daim güzelleştiren asistanlığıma sonsuz keyif katan başta sorumlu hemşiremiz Serpil Yağar Çakar'a, aşı ve bağışıklama konusundaki üst düzey bilgisi ve ilgisiyle aşı hemşiremiz Tuğba ablaya; Zeynep Kalay Topçuoğlu'na, laboratuvar konusundaki bilgileriyle yol gösteren Ayşen Polat Çuvalcı, Ezgi Saymaz'a

Birlikte uykusuz nöbetleri paylaştığımız, birbirimize her konuda destek olduğumuz, neşeyi üzüntüyü paylaştığımız Yahya Kahvecioğlu, Aykut Özlokma, Osman Dere'ye;

Hekimlik mesleğine ilk adımları attığım ve zorunlu hizmetin tüm zorlularını omuz omuza göğüslediğim; o günleri bir görevden ziyade yoldaşlık hikayesine dönüştüren Dr. Anıl Berkay Balıtatlı'ya

Hayatımdaki tıp eğitimimle başlayan ve uzmanlık sürecine doğru olan şu maratonda yanımda hissettiğim kadim destekleri ve paylaştığımız eşsiz anılar ile bana güç veren Dr.Abdurrahman Çağlayan, Dr.Çağrıhan Ceylan, Dr.Büşragül Yılmaz, Dr. Muhammed Fergan Bol, Dr.Samet Günak, Dr. Mehmet Sarı ve Plt. Ulvi Burak Zorba 'ya

Üniversite sıralarında başlayan ve on yılı aşkın süredir kesintisiz devam eden dostlukları ile hayatımın her aşamasında yanımda olan; tıp fakültesinin ilk günlerinden uzmanlık tezimin son satırlarına kadar her zorluğu ve sevinci paylaştığım Dr. Ömer Faruk Kuyumcu ve Dr.Armanç Yıldız'a;

Ayrıca üzerimde paha biçilemez bir emekleri olan, bu çalışma sürecimde ebediyete intikal eden ve eksikliğini her daim hissettiğim; vizyonuyla yolumu ışıl ışıl aydınlatmaya devam eden Doktor Öğretim Üyesi Emel Azak Karaali'ye

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi, bu uzun ve yorucu uzmanlık sürecimde de sevgilerini, dualarını ve sonsuz desteklerini her an yanımda hissettiğim, varlıklarıyla bana güç veren bitmek bilmeyen fedakarlığı ve desteği muazzez babama ve varlığıyla hayatıma huzur katan kıymetli babaanneme;

Hayat yolculuğundaki en yakın yol arkadaşım, çocukluğumun ortağı ve en sarsılmaz desteğim; sadece bu süreçte değil hayatımın her alanında bana kattığı neşe, sabır ve sonsuz güven için biricik kardeşime;

Zor zamanda motivasyonumu arttıran, akademik ve sosyal hayatın dengesini kurmamda destek olan tüm arkadaşlarıma

En içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇINDEKILER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR iii

Şekiller dizini ix

TABLOLAR DİZİNİ x

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ xi

ÖZET xiii

Giriş xiii

Yöntem xiii

Bulgular: xiii

Sonuç: xiii

ABSTRACT xv

1.GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Adenovirüs: Viroloji, Sınıflandırma ve Yapısal Özellikleri 3

2.2 Adenovirüs: Konak Hücreye Giriş ve Replikasyon 3

2.3 Adenovirüs Genomik Tiplendirmesi ve Ekspresyonları 5

2.4 Adenovirüs Epidemiyolojisi 7

2.5 Adenovirüs Bulaş Yolları 9

2.6 Adenovirüs Tanısı 9

2.6.1 Adenovirüs Klinik Manifestasyonları 10

2.6.2 Adenoviral Epidemik Keratokonjonktivit Patofizyolojisi 12

2.6.3 Adenovirüs Tedavisi 13

2.6.4 Adenoviral Epidemik Keratokonjonktivit ve Komplikasyonları 14

2.6.5 Adenoviral Epidemik Keratokonjonktivitinde Tedavi 15

2.6.6 Adenoviral Epidemik Keratokonjonktivitinde Nozokomiyal Bulaş 16

2.6.7 Tıbbi Ekipman Dışındaki Çevresel Yüzeylerin (Fomitler) Adenovirüs Bulaşındaki Rolü 19

2.6.8 Adenoviral Epidemik Keratokonjonktivitine Karşı Alınacak Önlemler ve Kullanılan Dezenfektanlar 20
2.6.9 Adenovirüs PZR 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM 25
3.1. Çalışma Planı ve Etik Kurul Onayı 25
3.2 Maddi Destek 25
3.3 Verilerin Toplanması 25
3.4 Örneklerin Toplanması ve Saklanması 27
3.5. Enfeksiyon Kontrol Önlemleri ve Eğitim Müdahalesi 27
3.5.1. Personel Eğitimi 27
3.5.2. Dezenfektan Değişimi ve Uygulaması: 28
3.5.3. Gözlem 28
3.6. Kontrol Örneklerinin Toplanması (Müdahale Sonrası) 28
3.7 Laboratuvar Yöntemleri 28
3.8 İstatistiksel Analiz 30
4.BULGULAR 31
4.1 Adenovirüs Prevalans Karşılaştırılması 31
4.2. Demografik ve Klinik Özellikler 32
4.3 Moleküler Analiz Sonuçları 35
4.4. Cycle Threshold (Ct) Analizi 36
5.TARTIŞMA 38
5.2 Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Güçlü Yanları 44
6.SONUÇ ve Öneriler 46
8.KAYNAKLAR 47
7.EKLER 57
EK1: Olgu Rapor Formu 57

EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu 58

ŞEKILLER DIZINI

Şekil 2.2.1 : Adenovirüs Replikasyonu.....5
Şekil 2.3.1 : Adenovirüs Genomik Yapısı.....6
Şekil 2.6.1.1: Applanasyon Tonometrisi.....18

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 3.3.1:Çalışmaya dahil edilen numunelerin dağılımı.....27
Tablo 3.7.1:PZR Hazırlığı.....29
Tablo 3.7.2:Isıl İşlem Prosedürü.....30
Tablo 3.7.3:PZR Analizi.....30
Tablo 4.1.1:2024-2025 yılları temmuz-aralık dönemleri arasında göz hastalıkları polikliniğine başvuran adenovirüs prevalansı …….31
Tablo 4.2.1:Çalışma Grubunun Demografik Bulguları.....32
Tablo 4.2.2:Klinik ve Çevresel Örneklerde Adenovirüs PZR Sonuçları.....33
Tablo 4.2.3: PZR pozitifliği dağılımı……...34
Tablo 4.3.1: Oküler,Sistemik Bulgular ve Tedavi…….. 35
Tablo 4.4.1:Pozitif Örneklerin Ct Değerleri Üzerinden Karşılaştırmalı Analizi.....36

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAO: American Academy of Ophtalmology

Adv: Adenovirüs

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome (Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu)

SEI: Subepitelyal İnfiltratlar

BAP: Bilimsel Araştırma Projeleri

CAR: Coxsackie-Adenovirüs Reseptörü

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CMV: Sitomegalovirüs

CR-1: Complement Reseptör 1

Ct: Cycle Threshol (Eşik Döngüsü)

DFA: Direkt İmmun Floresans

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

E: Early (Erken)

EKK: Epidemik Keratokonjonktivit

FAM: 6-karboksifloresein

FKA: Faringokonjonktival Ateş

FTK: Fototerapötik Keratektomi

H-adv: Human Adenovirüs (İnsan Adenovirüs)

HEX: Heksakloroflorosein

HMGB1: High Mobility Group Box (Yüksek Hareketlilik Grubu Kutu proteini)

IKT: İmmünokromatografik testler

IL-8: Interlökin 8

Kb: Kilobaz

L: Late (Geç)

LAP: Lenfadenopati

MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein

NIID: National Institute of Infectious Disease

PVP-I: Povidon İyot

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

qPZR: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism (Sınırlanmış Parça Uzunluk Polimorfizmi)

RGD: Arjinin-Glisin-Aspartik asit

ROP: Retinopahty of Prematurity (Prematüre Retinopatisi)

$R_{0:}$ Temel Üreme Sayısı

VTM: Viral Transport Medium

WHO: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

ÖZET

Giriş: Adenovirüse bağlı epidemik keratokonjonktivitler (EKK), göz kliniklerinde tıbbi ekipman ve çevresel yüzeyler aracılığıyla kolayca yayılarak görmeyi tehdit eden komplikasyonlara yol açabilen, yüksek derecede bulaşıcı bir enfeksiyondur. Bu tez çalışmasında adenovirüs deoksiriboz nükleik asit (DNA) varlığının polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle klinik ve çevresel örneklerde taranması; uygulanan enfeksiyon kontrol müdahalesinin nozokomiyal bulaşı önlemedeki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Temmuz-Aralık 2025 tarihleri arasında yürütülen çalışmada, müdahale öncesi (Grup 1) ve sonrası (Grup 2) dönemde hastalardan 40, çevresel örneklerden 70 numune toplanmıştır. Örneklerdeki DNA varlığı PZR yöntemiyle analiz edilmiştir. Pozitiflik değerlendirmesinde döngü eşik değeri Cycle Threshold (Ct) <38 temel alınmıştır. İki veri toplama dönemi arasında uygulanan enfeksiyon kontrol müdahalesi; sağlık personeline yönelik el hijyen eğitimini ve 200 ppm klorin dioksit bazlı dezenfektan kullanımını ve bir aylık gözlemi içermektedir.

Bulgular: 2024-2025 yılları karşılaştırıldığında, poliklinik bazlı EKK prevalansında anlamlı derecede gerileme izlendi ($p<0.001$) Grup 1 ve Grup 2 arasında demografik açıdan fark saptanmadı ($p>0.05$). Müdahale sonrasında toplam PZR pozitiflik oranında istatiksel açıdan anlamlı azalma görülmüş olup ($p=0.001$); hem klinik örneklerde azalma ($p=0.007$) hem çevresel örneklerdeki azalma ($p=0.049$) olarak izlendi. Müdahale öncesi viral kontaminasyon en yüksek sıklıkla applanasyon tonometrisi (%42.9) ve yarık lamba (%30) oranında biyomikroskobunda görüldü. Gruplar arasında Ct değerleri arasında istatiksel anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Deksametazon damla reçete edilmesi PZR pozitif olan olgularda istatiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0.006$). Epifora varlığı da PZR pozitif grupta istatiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek oranda görülmüştü ($p=0.015$). Lojistik regresyon analizinde epifora bulgusu adenovirüs PZR pozitifliğini 10 kat artırmakta idi (aOR: 10.077, %95 CI:1.096-92.617, $p=0.041$).

Sonuç: Bu çalışma, epidemik olmayan dönemlerde dahi göz hastalıkları polikliniklerinde EKK yayılım riskinin ve çevresel kontaminasyonun varlığını göstermektedir. Uygulanacak doğru bir enfeksiyon kontrol müdahalesinin nozokomiyal bulaş zincirini kırmada etkili

olacağına ve bunun hem hasta güvenliği hem de sağlık personelinin sağlığının korunmasına katkı sağlayacağını desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Adenovirüs, PZR, epidemik keratokonjonktivit, konjonktivit, dezenfeksiyon

ABSTRACT

Introduction: Adenovirus-associated epidemic keratoconjunctivitis (EKC) is a highly contagious infection that can spread easily via medical equipment and environmental surfaces in ophthalmology clinics, leading to sight-threatening complications. This thesis aimed to screen for the presence of adenovirus deoxyribonucleic acid (DNA) in clinical and environmental samples using the polymerase chain reaction (PCR) method and to evaluate the efficacy of an implemented infection control intervention in preventing nosocomial transmission.

Methods: This study was conducted between July and December 2025. A total of 40 samples from patients and 70 samples from environmental surfaces were collected during the pre-intervention (Group 1) and post-intervention (Group 2) periods. The presence of DNA in the samples was analyzed using the real-time polymerase chain reaction (qPCR) method. A Cycle Threshold (Ct) value of <38 was considered positive. The infection control intervention implemented between the two data collection periods included hand hygiene training for healthcare personnel, the use of a 200 ppm chlorine dioxide-based disinfectant, and a one-month observation period.

Results: A significant decline in EKC prevalence was observed when comparing the years 2024 and 2025 ($p<0.001$). No demographic differences were detected between Group 1 and Group 2 ($p>0.05$). Following the intervention, a statistically significant decrease was observed in the total PCR positivity rate ($p=0.001$); this reduction was evident in both clinical samples ($p=0.007$) and environmental samples ($p=0.049$). Pre-intervention viral contamination was most frequently detected on applanation tonometry tips (42.9%) and slit-lamp biomicroscopes (30%). No statistically significant difference was found between the Ct values of positive samples ($p>0.05$). The prescription of dexamethasone drops was statistically significantly higher in PCR-positive cases ($p=0.006$). The presence of epiphora was observed to be statistically significantly higher in the PCR-positive group ($p=0.015$). Logistic regression analysis indicated that the presence of epiphora increased the odds of adenovirus PCR positivity by 10-fold (aOR: 10.077, 95% CI: 1.096-92.617, $p=0.041$).

Conclusion: This study demonstrates the existence of EKC transmission risk and environmental contamination in ophthalmology outpatient clinics even during non-epidemic periods. It supports the conclusion that a correctly implemented infection control

intervention is effective in breaking the chain of nosocomial transmission, thereby contributing to both patient safety and the protection of healthcare personnel health.

Keywords: Adenovirus, PCR, epidemic keratoconjunctivitis, conjunctivitis, disinfection

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Adenovirüsler (AdV), insanlarda solunum yolları, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem ve göz mukozası dahil olmak üzere çok çeşitli dokularda enfeksiyonlara neden olan yaygın patojenlerdir[1,2]. Göz enfeksiyonları genellikle hafif ve kendini sınırlayan bir seyir izlese de insan adenovirüslerinin (HAdV) bazı tipleri, özellikle HAdV-D türü içindeki belirli serotipler, oldukça bulaşıcı ve ciddi bir oküler yüzey enfeksiyonu olan epidemik keratokonjonktivite (EKK) neden olmaktadır [3–6]. EKK, dünya genelinde salgınlara yol açabilen, şiddetli konjonktival ve korneal inflamasyon ile karakterize bir tablodur ve bazen aylarca hatta yıllarca sürebilen, görmeyi tehdit eden korneal opasitelerle sonuçlanabilir [7–9].

EKK'nın en belirgin özelliklerinden biri, hastane kaynaklı (nozokomiyal) salgınlara neden olma potansiyelidir[10–12]. Göz klinikleri, adenovirüslerin bulaşması için özellikle yüksek riskli ortamlardır. Bulaşma, enfekte kişilerin göz ve solunum sekresyonları ile doğrudan temas, kontamine eller, tıbbi aletler ve çevresel yüzeyler aracılığıyla kolayca gerçekleşmektedir[8,13,14].Applanasyon tonometreleri, tanısal lensler ve çok kullanımlık göz damlası şişeleri gibi oftalmolojik ekipmanların yetersiz dezenfeksiyonu çok sayıda salgının kaynağı olarak bildirilmiştir[7,11,15,16].Virüsün plastik ve metal yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmesi, bu riski daha da artırmaktadır[3,10]. Bu salgınlar, sadece hastalar için ciddi bir morbidite kaynağı olmakla kalmaz aynı zamanda sağlık çalışanlarının hastalanması, kliniklerin geçici olarak kapatılması ve artan maliyetler gibi önemli sorunlara yol açar[8,16,17].

Adenovirüs enfeksiyonlarının tanısı genellikle klinik bulgulara dayalıdır; ancak benzer semptomlara neden olabilen diğer oküler enfeksiyonlardan ayırt edilmesi her zaman kolay değildir.[18,19] Geleneksel tanı yöntemlerinden olan hücre kültüründe virüs izolasyonu, sonuçların alınması haftalar sürebildiği için salgın kontrolünde pratik değildir.[16,20] Bu gecikme, virüsün asemptomatik taşıyıcılar veya henüz semptom geliştirmemiş hastalar tarafından farkında olmadan yayılmasına olanak tanır.[21] Son yıllarda, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gibi moleküler yöntemler, adenoviral DNA'yı saptamadaki yüksek duyarlılıkları ve hızlı sonuç vermeleri nedeniyle EKK tanısında ve salgın yönetiminde giderek daha önemli hale gelmiştir.[8,22] PZR, sadece tanıyı doğrulamakla kalmaz, aynı zamanda viral yükün belirlenmesine ve enfeksiyonun bulaşıcılık potansiyelinin değerlendirilmesine de olanak tanır.[22,23] Bu noktada, hem şüpheli klinik bulguları olan

olguların hem de bu olgularla temas etmiş olabilecek ekipman ve çevresel yüzeylerin hızlı ve güvenilir bir yöntemle taranması, salgının kaynağını belirlemek ve yayılımını önlemek için kritik bir öneme sahiptir.

Bir göz hastalıkları kliniğinde EKK salgınının ortaya çıkması, hızlı ve etkili enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasını zorunlu kılar. Salgının kontrol altına alınması; vakaların erken tespiti, enfekte hastaların ve personelin izolasyonu, el hijyeni kurallarına sıkı sıkıya uyulması ve özellikle de kullanılan ekipmanların uygun şekilde dezenfeksiyonu gibi çok yönlü bir yaklaşım gerektirir.[13,24]. Cansız yüzeylerin ve oftalmolojik ekipmanların (özellikle tonometreler) dekontaminasyonun da ise virüsidal etkinliği kanıtlanmış sodyum hipoklorit, povidon-iyot, uygun konsantrasyondaki etanol bazlı ajanlar ve klorin dioksit ile birleştirilmiş organik asit kombinasyonlarının kullanılması kritik öneme sahiptir. Mümkün olan her durumda tek kullanımlık malzemelerin tercih edilmesi önerilmektedir.[25–28]

Bu tez çalışmasında, bir göz hastalıkları kliniğinde meydana gelen adenovirüs salgınının kontrol altına alınması amacıyla, nozokomiyal EKK şüphesi taşıyan olguların ve bu olguların muayenesinde kullanılan ekipmanların adenovirüs varlığı açısından PZR yöntemi ile taranmasının etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca çevresel örneklerde virüs DNA'sının saptanmasının, hedefe yönelik temizlik ve dezenfeksiyon stratejilerinin belirlenmesinde olan etkisi ortaya konulacaktır. Sonuç olarak; PZR tabanlı bir tarama stratejisinin salgın yönetimindeki rolünü ortaya koymak ve nozokomiyal EKK salgınlarının önlenmesi ve kontrolü için kanıta dayalı bir modeller sunmak hedeflenmiştir.

Çalışma kapsamında:

- Nozokomiyal adenovirüs keratokonjonktiviti tanısı almış hastalardan alınacak konjonktival sürüntü örneğinde adenovirüs DNA'sının PZR ile gösterilmesi,
- Klinik cihazlar, yüzeyler ve multidoz damla şişeleri gibi potansiyel bulaş kaynaklarından alınan çevresel örneklerde adenovirüs DNA'sının PZR ile gösterilmesi,
- PZR sonuçlarının salgın yönetiminde erken tanı, izolasyon ve hedefe yönelik dezenfeksiyon stratejilerine katkısının ortaya konulması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Adenovirüs: Viroloji, Sınıflandırma ve Yapısal Özellikleri

Adenovirüsler, *Adenoviridae* ailesine ait, zarfsız, ikozahedral (20 yüzlü) simetriye sahip virüslerdir. Genetik materyalleri, yaklaşık 26 ila 48 kilobaz (kb) büyüklüğünde, lineer, çift sarmallı bir DNA molekülünden oluşur.[3,5] Patojenik önemi olan ve insanları enfekte eden adenovirüsler, *Mastadenovirus* cinsi içinde sınıflandırılır.[6,29]

İnsan adenovirüslerinin (HAdV) sınıflandırılması, başlangıçta serolojik yöntemlere, yani virüsün yüzey antijenlerine karşı oluşturulan antikorlarla yapılan nötralizasyon testlerine dayanıyordu ve bu testlerle 51 farklı serotip tanımlanmıştı.[30,31] Ancak moleküler biyoloji tekniklerindeki gelişmelerle birlikte, sınıflandırma artık büyük ölçüde genomik analizlere dayanmaktadır. Tüm genom dizilemesi (whole-genome sequencing), günümüzde yeni adenovirüs tiplerini tanımlamak ve sınıflandırmak için altın standart yöntemdir.[6,32]

Güncel taksonomiye göre, insan adenovirüsleri genomik özelliklerine göre A'dan G'ye kadar yedi türe ayrılır ve bu türler içinde 110'dan fazla farklı genotip tanımlanmıştır.[5,7,33] Bu sınıflandırma, virüslerin belirli doku ve organlara olan eğilimleri (tropizm) ve neden oldukları klinik tablolarla güçlü bir korelasyon gösterir.[1,2,32]

- Tür A: Genellikle onkojenik potansiyeli olan tipleri içerir.
- Tür B: Solunum yolu enfeksiyonları ve hemorajik sistit ile ilişkilidir.
- Tür C: Çocuklarda persistan farengeal ve tonsiller enfeksiyonlara ve solunum yolu hastalıklarına neden olur.
- Tür D: En geniş ve genetik olarak en çeşitli türdür. Başta epidemik keratokonjonktivit (EKK) olmak üzere oküler enfeksiyonların en yaygın nedenidir[4,34].
- Tür E: Akut solunum yolu hastalıkları ve EKK ile ilişkilendirilmiştir.
- Tür F ve G: Özellikle çocuklarda gastroenterit etkenidir.

Bu sınıflandırma hem klinik tanıya yardımcı olur hem de epidemiyolojik çalışmalarda salgınların kökenini ve yayılımını anlamak için temel bir çerçeve sunar.

2.2 Adenovirüs: Konak Hücreye Giriş ve Replikasyon

Adenovirüs enfeksiyonunun başlaması, virüsün konak hücreye başarılı bir şekilde girmesi ve genetik materyalini hücre çekirdeğine ulaştırarak kendi kopyalarını üretmesi

(replikasyon) ile mümkündür. Adenovirüslerin hücreye girişi ve replikasyon basamakları aşağıda özetlenmiştir.[7,34,35]

1. **Hücreye Tutunma ve Giriş (Entry):** Adenovirüsün hücreye girişi iki aşamalı bir süreçtir. İlk olarak, virüs kapsidinden dışarı doğru uzanan ve ucunda topuz (knob) benzeri bir yapı bulunan fiber proteini, konak hücre yüzeyindeki spesifik bir reseptöre bağlanır.[3,36] Bu primer reseptör, adenovirüsün türüne göre değişiklik gösterir. Birçok adenovirüs türü Coxsackie-Adenovirüs Reseptörü'nü (CAR) kullanırken, epidemik keratokonjonktivit (EKK) etkeni olan HAdV-D türündeki virüsler kornea hücrelerine bağlanmak için primer olarak siyalik asit taşıyan glikanları veya CD46 molekülünü kullanır.[37–39]

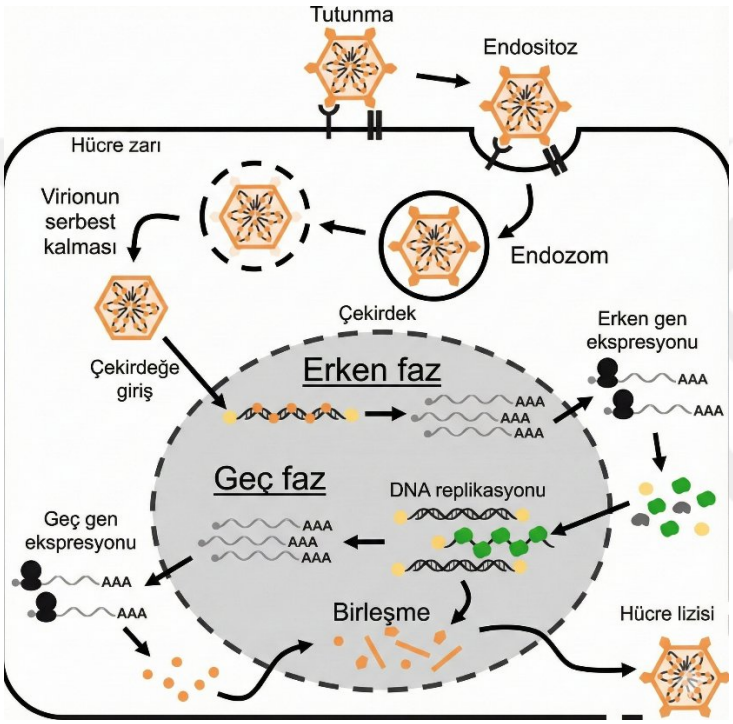
Bu ilk bağlanmanın ardından, virüs kapsidinin köşelerinde yer alan penton baz proteinleri devreye girer. Penton baz üzerindeki RGD (Arjinin-Glisin-Aspartik asit) dizisi, hücre yüzeyindeki integrin adı verilen ikincil reseptörlere bağlanır.[7,38] Bu ikinci etkileşim, hücre zarının virüsü içeri doğru sarmasını tetikler ve virüs, klatrin aracılı endositoz adı verilen bir mekanizma ile bir vezikül (endozom) içinde hücre sitoplazmasına alınır.[35,37]

2. **Hücre İçi Transport ve Genomun Salınımı:** Endozomun içine hapsolan virüs, endozomun pH'ının düşmesiyle birlikte yapısal değişikliklere uğrar ve endozomal zarı parçalayarak sitoplazmaya kaçar. Sitoplazmada, virüs kapsidi hücre iskeleti elemanları olan mikrotübüller boyunca hücre çekirdeğine doğru taşınır. Çekirdek zarına ulaştığında, kapsid daha da parçalanır ve viral DNA genomunu çekirdek poru aracılığıyla çekirdeğin içine bırakır.[34]

3. **Viral Gen Ekspresyonu ve DNA Replikasyonu:** Hücre çekirdeğine giren viral DNA, konak hücrenin kendi mekanizmalarını kullanarak replikasyon sürecini başlatır. Bu süreç zamansal olarak iki ana faza ayrılır: erken ve geç faz.

- Erken Faz: Erken (Early, E) genler E1, E2, E3, E4 olarak ifade edilir. Bu genlerden sentezlenen proteinler, konak hücrenin normal fonksiyonlarını değiştirir, hücreyi viral DNA sentezi için hazırlar, konak bağışıklık sisteminden kaçış mekanizmalarını aktive eder (özellikle E3 gen ürünleri) ve viral DNA'nın replikasyonunu başlatır.[5,40]
- Geç Faz: Viral DNA replikasyonu başladıktan sonra, geç (Late, L) genlerin (L1-L5) transkripsiyonu başlar. Geç genler, virüsün kapsidini oluşturan hekzon, penton, fiber gibi yapısal proteinleri kodlar.

4. **Virion Montajı ve Salınım:** Çekirdek içinde sentezlenen yeni viral genomlar ve sitoplazmada üretilip çekirdeğe taşınan yapısal proteinler, yeni virüs partiküllerini (virion) oluşturmak üzere bir araya gelir (montaj). Bu süreç sonunda, hücre içinde binlerce yeni virion birikir. Son olarak, enfekte konak hücre parçalanır (lizis) ve yeni üretilen virüsler çevreye saçılarak diğer hücreleri enfekte etmek üzere serbest kalır[40]. Virüsün yaşam döngüsü Şekil 2.2.1 de gösterilmiştir.



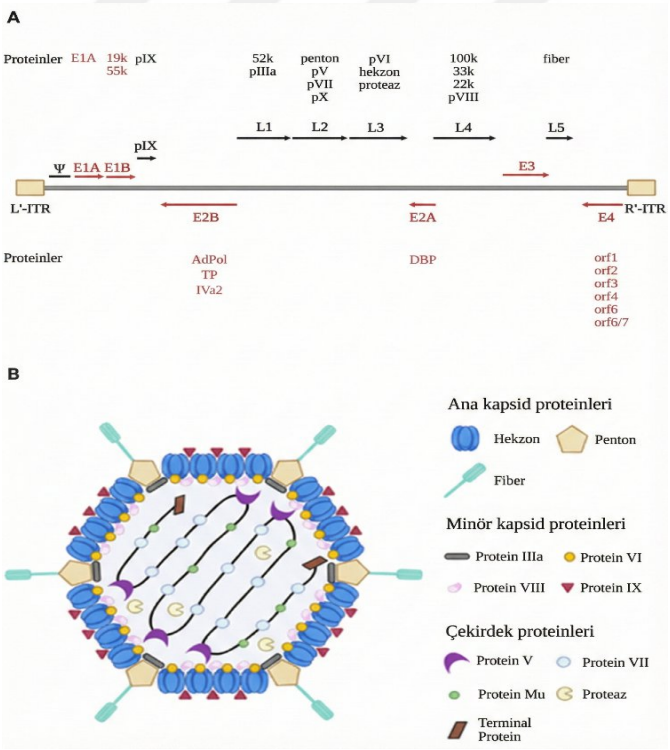
Şekil 2.2.1: Adenovirüs Replikasyonu

2.3 Adenovirüs Genomik Tiplendirmesi ve Ekspresyonları

Günümüzde adenovirüslerin sınıflandırılması büyük ölçüde genomik analizlere, özellikle de tüm genom dizilemesine dayanmaktadır.[6,41] Moleküler tiplendirme, virüs genomunun belirli bölgelerindeki nükleotid dizilerinin analizine dayanır. Bu analizler için en sık hedeflenen genler, virüsün kapsidini oluşturan ana proteinleri kodlayan genlerdir.

Bu proteinler, virüsün antijenik özelliklerini belirlemede ve konak hücreye bağlanmada kilit rol oynar.[36,42] Virüsün yapısı Şekil 2.3.1'de gösterilmiştir.

- Hekzon Geni: Hekzon, kapsidin en büyük ve en bol bulunan proteinidir ve türe özgü antijenik determinantları taşır. Hekzon genindeki, özellikle "loop 1" ve "loop 2" olarak adlandırılan hiper değişken bölgelerin dizilenmesi, virüsün tipini belirlemede yaygın olarak kullanılır.[30,43]
- Fiber Geni: Kapsidden dışarı doğru uzanan ve virüsün konak hücre reseptörlerine ilk bağlanmasını sağlayan fiber proteini, özellikle HAdV-D türünde doku tropizmini (özellikle korneal tropizmi) belirleyen en önemli faktörlerden biridir.[7,36] Fiber proteininin "knob" (topuz) olarak adlandırılan C-terminal bölgesi, reseptör bağlama bölgesini içerir ve genetik analizlerde sıkça hedeflenir.[43]
- Penton Baz Geni: Penton baz, fiber proteinin kapside bağlandığı yapıdır ve RGD (Arjinin-Glisin-Aspartik asit) motifi aracılığıyla konak hücre integrinlerine bağlanarak virüsün hücre içine alınmasını kolaylaştırır.[6,44] Bu gen dizisi de tiplendirme ve filogenetik analizlerde kullanılır.



Şekil 2.3.1: Adenovirüs Genomik Yapısı

Genomik analizler, adenovirüslerin sadece tiplendirilmesine değil, aynı zamanda evrimsel dinamiklerinin anlaşılmasına da olanak tanımıştır. Özellikle HAdV-D türü içinde, homolog rekombinasyon (genetik materyal değişimi) olaylarının sıkça yaşandığı ve bu durumun yeni ve epidemiyolojik olarak önemli genotiplerin ortaya çıkmasına yol açtığı gösterilmiştir.[4,41,45] Örneğin, EKK salgınlarına neden olan HAdV-53, HAdV-54 ve HAdV-56 gibi tiplerin, farklı öncül virüslerin hekzon, penton baz ve fiber genleri arasında gerçekleşen rekombinasyonlar sonucu ortaya çıktığı kanıtlanmıştır.[41] Bu rekombinant virüsler, yeni antijenik özellikler ve potansiyel olarak artmış patojenite kazanabilmektedirler.

Adenovirüs genomu transkripsiyon zamanlamasına göre üç ana gruba ayrılır. Erken genler (E1A, E1B, E2, E3, E4), ara genler (pIX, IVa2) ve geç genler (L1-L5). Bu birimler, virüsün replikasyon döngüsünü düzenleyen ve yapısal proteinlerini kodlayan çok sayıda gen içerir.[5] Özellikle E3 bölgesi, virüsün konak bağışıklık sisteminden kaçmasını sağlayan proteinleri kodladığından dolayı oldukça önemlidir. Bu genlerin ekspresyonu (ifade edilmesi), enfeksiyonun patogenezinde ve konağın immün yanıtının şekillenmesinde merkezi bir rol oynar. Örneğin, HAdV-D türünün komplement reseptörü 1 (CR1)-gamma geni gibi belirli genlerinin varlığı veya yokluğu, bu virüslerin neden olduğu EKK'nın klinik şiddeti ile ilişkilendirilmiştir.[40]

2.4 Adenovirüs Epidemiyolojisi

İnsan adenovirüsleri (HAdV), dünya genelinde yaygın olarak bulunan ve hem sporadik vakalara hem de büyük salgınlara neden olabilen patojenlerdir.[33] Enfeksiyonlar yıl boyunca görülebilmekle birlikte, bazı coğrafi bölgelerde ve mevsimlerde artış gösterebilmektedir.[19,46] Örneğin, ılıman iklimlerde kış ve ilkbahar aylarında solunum yolu enfeksiyonları, yaz aylarında ise konjonktivit ve gastroenterit salgınları daha sık gözlenir [2]. Adenovirüsler, özellikle askeri kışlalar, okullar, kreşler, hastaneler ve yüzme havuzları gibi kalabalık ve kapalı topluluklarda kolayca yayılma eğilimindedir.[47,48]

Adenovirüsler, *Mastadenovirus* cinsi içinde yedi farklı türe (A'dan G'ye) ve 110'dan fazla tanınmış genotipe ayrılır.[33] Bu türlerin ve genotiplerin her biri, belirli klinik tablolarla daha sık ilişkilendirilmiştir. Örneğin, HAdV-B ve C türleri genellikle solunum yolu enfeksiyonlarına, HAdV-F türü (özellikle tip 40 ve 41) çocukluk çağı gastroenteritlerine

neden olurken, HAdV-D türü büyük ölçüde göz enfeksiyonları, özellikle de epidemik keratokonjonktivit (EKK) ile ilişkilidir[1,4].

EKK salgınları küresel bir sorundur ve belirli HAdV-D genotipleri tarafından tetiklenir. Tarihsel olarak HAdV-8, HAdV-19 ve HAdV-37 EKK'nin en yaygın etkenleri olarak kabul edilmiştir[34]. Ancak, moleküler tiplendirme yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte, HAdV-53, HAdV-54, HAdV-56 ve HAdV-64 gibi yeni ve rekombinant (farklı virüslerin genetik materyallerini birleştiren) genotiplerin de önemli salgınlara yol açtığı gösterilmiştir[49]. Ayrıca HAdV-D60 gibi "yeni nesil" patojenlerin, klasik reseptörleri (RGD) bypass ederek daha hızlı yayıldığına dair küresel bulgular izlenmektedir[50]. Bu rekombinant türlerin ortaya çıkmasıyla salgınların şiddetinin ve yayılım hızının arttığını gözlenmektedir[51].

Bu yeni genotiplerin ortaya çıkışı, virüsün evrimsel dinamizmini ve yeni epidemiyolojik tehditler oluşturma potansiyelini net bir biçimde göstermektedir. Salgınların epidemiyolojik analizi, belirli genotiplerin coğrafi ve zamansal dağılımında farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Gelişmiş ülkelerde salgınlar iatrojenik (hekim/cihaz kaynaklı) yolla görülürken; gelişmekte olan ülkelerde toplumsal yayılım daha baskındır.

Asya ülkelerinde (Japonya, Çin) yapılan taramalarda, tip 53 ve 54'ün son on yılda baskın hale geldiği ve toplumun büyük bir kısmının bu türlere karşı seropozitif olduğu saptanmıştır. [12,13] [52] ABD, Avrupa da ise HAdV-D8, D19 ve D37 baskınlığı sürmektedir.

Türkiye'de ise özellikle belirli mevsimsel geçişlerinde (sonhabar sonu-ilkbahar başı) EKK'nın pik yaptığı görülmektedir. Türkiye'deki çeşitli merkezlerden alınan veriler, kırmızı göz şikayetiyle başvuran hastaların yaklaşık %15-20'sinde adenovirüs pozitifliği saptandığını göstermekte olup; bu oran salgın dönemlerinde çok daha yüksek seviyelere çıkabilmektedir. Türkiye'de yapılan moleküler sürveyans çalışmaları, küresel trendle paralel olarak en sık tip 8 ve tip 19/64 varyantlarının dolaşımda olduğunu, ancak son yıllarda nadir görülen tiplerin de (HAdV-D türleri) kliniklerde saptanmaya başladığını göstermektedir.

Sayısal olarak baktığımızda ise dünya genelinde adenoviral konjonktivit vakaları milyonlarla ifade edilmektedir.

American Academy of Ophthalmology (AAO) ve CDC (Centers for Disease Control and Prevention) verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 6

milyon akut konjonktivit vakası görülmektedir. Bunların yaklaşık %30-40'ının (1.8- 2.4 milyon hasta) adenoviral kaynaklı olduğu tahmin edilmektedir.

Japonya dünyada sürveyans sisteminin en iyi çalıştığı ülkelerden biri olan Japonya'da, National Institute of Infectious Diseases (NIID) verilerine göre her yıl yaklaşık 1 milyon yeni EKK vakası raporlanmaktadır.

Küresel olarak tüm dünyada yıllık adenoviral konjonktivit vaka sayısının 20 ila 30 milyon arasında olduğu öngörülmektedir.

Türkiye Oftalmoloji Derneği verilerine göre ülkemizde nüfusu ve poliklinik başvuru yoğunluğu dikkate alındığında, yıllık bazda 200.000 ile 500.000 arasında sporadik ve epidemik adenoviral konjonktivit vakası olduğu tahmin edilmektedir.

2.5 Adenovirüs Bulaş Yolları

Bulaşma yolları çeşitlidir. Göz enfeksiyonları genellikle enfekte bireylerin göz veya solunum salgılarıyla doğrudan temas, virüsle kontamine olmuş eller, havlu gibi kişisel eşyalar veya oftalmolojik aletler gibi fomitler aracılığıyla gerçekleşir[13,24]. Virüsün çevresel yüzeylerde haftalarca canlı kalabilme yeteneği, özellikle sağlık hizmeti ortamlarında (nozokomiyal) bulaşma riskini önemli ölçüde artırır[53]. Bu nedenle, EKK salgınları sıklıkla göz klinikleri, hastaneler ve bakım evleri gibi kurumlarda kümelenmeler şeklinde görülür[54].

2.6 Adenovirüs Tanısı

Adenovirüs enfeksiyonlarının tanısı, klinik bulguların değerlendirilmesi ve laboratuvar testleri ile doğrulanması esasına dayanır. Özellikle epidemik keratokonjonktivit (EKK) gibi salgın potansiyeli taşıyan durumlarda, hızlı ve doğru tanı, hastalığın yayılmasını önlemek için kritik öneme sahiptir[55].

Klinik tanı, genellikle hastanın semptomlarına ve oftalmolojik muayene bulgularına dayanır. Akut başlangıçlı foliküler konjonktivit, gözde sulanma, kızarıklık, ağrı, ışığa duyarlılık ve preauriküler lenfadenopati gibi bulgular adenovirüs enfeksiyonunu düşündürür[18,52]. Ancak, klinik tablo diğer viral veya bakteriyel konjonktivitlerle karışabileceğinden, kesin tanı için laboratuvar doğrulaması gereklidir[19]. Nitekim yapılan

bir Güney Amerika çalışmasında klinik olarak enfeksiyöz konjonktivit tanısı alan hastaların %59 unda adenovirüs PZR (+) olarak sonuçlanmıştır.[56]

Laboratuvar tanısında kullanılan çeşitli yöntemler mevcuttur. Geleneksel olarak altın standart kabul edilen yöntem, konjonktival sürüntü örneklerinden hücre kültüründe virüs izolasyonudur[57]. Bu yöntem, canlı virüsün varlığını kanıtlasa da, sonuçların alınması günler hatta haftalar sürebilir ve bu durum, özellikle salgın anında hızlı karar alınmasını engeller[58].

Hızlı tanı yöntemleri, salgın kontrolünde daha pratik ve etkilidir. Bu yöntemler arasında adenovirüs antijenlerini tespit etmeye yönelik testler bulunur. Direkt immünfloresan antikor (DFA) tekniği ve immünokromatografik testler (IKT) bu amaçla geliştirilmiştir. IKT ler, yaklaşık 10 dakika gibi kısa bir sürede sonuç veren, kullanımı kolay kitlerdir ve yatak başı testi olarak da uygulanabilirler[59]. Bu testlerin duyarlılıkları ve özgüllükleri çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiş PZR'ye kıyasla duyarlılıkları daha düşük bulunmuştur[60].

Son yıllarda, moleküler tanı yöntemleri adenovirüs tanısında devrim yaratmıştır. polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), viral DNA'yı doğrudan tespit etme esasına dayanır ve son derece yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir[44]. Gerçek zamanlı PZR (real-time PZR) gibi gelişmiş PZR teknikleri, sadece virüsün varlığını saptamakla kalmaz, aynı zamanda viral yük hakkında kantitatif bilgi de sunar[22]. Bu kantitatif veri, hastalığın şiddeti ve bulaşıcılık potansiyeli ile ilişkili olabileceğinden klinik yönetimde değerli bilgiler sağlar[23]. PZR'nin en büyük avantajlarından biri, hücre kültürüne göre çok daha hızlı sonuç vermesi ve salgın sırasında vakaların hızla tespit edilerek izolasyon önlemlerinin alınmasına olanak tanımasıdır[61]. Ayrıca, PZR ve ardından yapılan sekans analizi veya restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (RFLP) gibi yöntemler, enfeksiyona neden olan adenovirüsün serotipini ve genotipini belirlemek için de kullanılır. Bu da epidemiyolojik sürveyansın ve salgın kaynağının araştırılması için hayati önem taşır[10].

2.6.1 Adenovirüs Klinik Manifestasyonları

Adenovirüsler, enfekte ettikleri doku ve organa, virüsün türüne ve konakçının bağışıklık durumuna bağlı olarak çok çeşitli klinik tablolara neden olabilirler.[33] Enfeksiyonlar asemptomatik olabileceği gibi, hafif veya şiddetli, hatta yaşamı tehdit eden hastalıklara da yol açabilir.[62].

En sık görülen klinik sendromlar arasında akut solunum yolu enfeksiyonları yer alır. Bunlar, basit soğuk algınlığı, farenjit, bronşit ve atipik pnömoniden, özellikle askeri personel ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülen daha ciddi akut solunum yolu hastalığına (ARDS) kadar değişebilir. Ateş, boğaz ağrısı, öksürük ve burun akıntısı yaygın semptomlardır.

Gastrointestinal sistem enfeksiyonları, özellikle 5 yaş altı çocuklarda ishalin önemli nedenlerinden biridir. HAdV-F türüne ait 40 ve 41 serotipleri bu tablodan başlıca sorumlu olan etkenlerdir. [63] Genellikle sulu ishal, kusma ve hafif ateşle seyreder.

Oküler enfeksiyonlar, adenovirüslerin en bilinen ve en bulaşıcı manifestasyonlarından biridir. Klinik spektrum, hafif, tek taraflı foliküler konjonktivitten, daha şiddetli ve genellikle bilateral olan faringokonjonktival ateşe (FKA) ve en ciddi formu olan epidemik keratokonjonktivite (EKK) kadar uzanır.[34]

- **Basit Foliküler Konjonktivit:** Genellikle tek taraflı başlar, gözde sulanma, batma hissi ve hafif kızarıklık ile karakterizedir. Genellikle kendini sınırlar ve kornea tutulumu nadirdir.
- **Faringokonjonktival Ateş:** Tipik olarak HAdV-3, 4 ve 7 tarafından oluşturulur. Triadı; ateş, farenjit ve bilateral foliküler konjonktivittir. Özellikle yüzme havuzu salgınlarıyla ilişkilidir ve çocuklarda daha sık görülür.[64]
- **Epidemik Keratokonjonktivit (EKK):** En şiddetli oküler adenovirüs enfeksiyonudur. Genellikle HAdV-D türüne ait HAdV-8, 19, 37, 53, 54, 64 gibi serotiplerle ilişkilidir.[65] Hastalık, ani başlayan şiddetli göz ağrısı, yabancı cisim hissi, fotofobi, yoğun sulanma, belirgin konjonktival hiperemi, kemozis (konjonktiva ödemi), foliküler reaksiyon ve sıklıkla preauriküler lenfadenopati ile karakterizedir.[20]. Pseudomembran veya gerçek membran oluşumu, subkonjonktival kanamalar da görülebilir.[52,59] EKK'yı diğer konjonktivitlerden ayıran en önemli özellik, vakaların önemli bir kısmında korneanın da etkilenmesidir.

Bunların dışında, özellikle HAdV-B türüne ait serotiplerin neden olduğu hemorajik sistit ve nefrit gibi genitoüriner sistem enfeksiyonları, miyokardit, meningoensefalit ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda (örn. transplant alıcıları) yaygın ve ölümcül seyredebilen dissemine enfeksiyonlar da bildirilmiştir. [2,62]

2.6.2 Adenoviral Epidemik Keratokonjonktivit Patofizyolojisi

Epidemik keratokonjonktivitin (EKK) patofizyolojisi, virüsün konak hücrelerle etkileşimi ve buna karşı gelişen karmaşık konak immün yanıtının bir sonucudur. Süreç, virüsün kornea ve konjonktiva epitel hücrelerine girmesiyle başlar ve ardından gelişen immünolojik reaksiyonlarla hastalığın karakteristik klinik bulguları ortaya çıkar.

Viral Giriş ve Replikasyon: EKK etkeni olan HAdV-D serotiplerinin korneal tropizmi patogenezin ilk ve en kritik adımıdır.[42] Bu tropizm, virüsün kapsidinden dışarı doğru uzanan fiber proteini tarafından yönetilir. Fiber proteininin "knob" (topuz) adı verilen distal ucu, konak hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanır.[36] EKK ile ilişkili birçok adenovirüs (örn. HAdV-37, HAdV-64), primer reseptör olarak Coxsackie-Adenovirüs Reseptörü (CAR) yerine, hücre yüzeyinde bulunan siyalik asit içeren glikanları veya CD46 molekülünü kullanır.[38,39] Bu ilk bağlanmayı takiben, virüsün penton baz proteinindeki RGD motifi, hücre yüzeyindeki αv integrinleri gibi ikincil reseptörlere bağlanır. Bu ikinci etkileşim, virüsün klatrin aracılı endositoz yoluyla hücre içine alınmasını (internalizasyon) tetikler.[5,37] Hücre içine giren virüs, endozomdan sitoplazmaya kaçar ve genomunu hücre çekirdeğine taşıyarak replikasyon sürecini başlatır.[35]

İnflamatuar Yanıt ve Akut Keratit: Virüsün kornea epitel hücrelerinde replikasyonu, bu hücrelerin parçalanmasına (litik enfeksiyon) ve proinflamatuar sitokinler ile kemokinlerin salınmasına yol açar.[66] Özellikle interlökin-8 (IL-8) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi kemokinler, enfeksiyon bölgesine nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler gibi bağışıklık hücrelerinin çekilmesinde (kemotaksis) kilit rol oynar.[67] Bu yoğun lökosit infiltrasyonu, akut konjonktivit ve hastalığın ilk haftasında görülen noktasal epitelyal keratitin (aktif viral replikasyon odakları) patogenezinden sorumludur.[34]

Subepitelyal İnfiltrat (SEI) Oluşumu: EKK'nın en karakteristik ve uzun süreli morbiditeye neden olan komplikasyonu olan subepitelyal infiltratlar (SEI), hastalığın akut fazının bitiminden sonra, genellikle 2-3. haftalarda ortaya çıkar[9]. SEI'lerin, canlı virüs replikasyonundan ziyade, kornea stromasında biriken viral antijenlere karşı gelişen bir geç tip aşırı duyarlılık (tip IV) reaksiyonu olduğu düşünülmektedir.[3] Bu hipoteze göre, akut enfeksiyon sırasında epitel hücrelerinden kornea stromasına sızan viral proteinler (hekzon, fiber vb.) ve DNA, antijen sunan hücreler (langerhans hücreleri, dendritik hücreler) tarafından işlenir. Bu hücreler, antijenleri T-lenfositlere sunarak bir adaptif immün yanıtı

tetikler. Aktive olan T-lenfositler ve diğer immün hücreler (lenfositler, makrofajlar, plazma hücreleri) kornea stromasında birikerek SEI olarak adlandırılan fokal, granüler opasiteleri oluşturur. Son zamanlardaki kanıtlar, enfekte korneal hücrelerden salınan yüksek hareketlilik grubu kutu 1 (HMGB1) proteininin de bu inflamatuar kaskadı tetiklemede ve SEI oluşumunda önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.[38] Bu immünolojik reaksiyon sonucu korneanın şeffaflığını bozarak görme bulanıklığına yol açar.

2.6.3 Adenovirüs Tedavisi

Günümüzde, adenovirüs enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu için spesifik olarak onaylanmış bir antiviral tedavi bulunmamaktadır. Bu nedenle, özellikle bağışıklık sistemi normal olan bireylerdeki solunum, gastrointestinal veya hafif göz enfeksiyonları gibi durumlarda tedavi, büyük ölçüde semptomların hafifletilmesine yönelik destekleyici bakıma dayanır. Destekleyici tedavi; istirahat, yeterli sıvı alımı, ateş düşürücüler ve ağrı kesicileri içerir.[68]

Ancak, bağışıklığı baskılanmış hastalarda (örneğin, organ veya kemik iliği nakli alıcıları) veya yenidoğanlarda görülen şiddetli, yaygın veya hayatı tehdit eden adenovirüs enfeksiyonlarında antiviral tedavi seçenekleri değerlendirilmesi gerekmektedir.[62]

Bu amaçla kullanılan başlıca antiviral ajanlar şunlardır:

- **Sidofovir:** Geniş spektrumlu bir nükleotid analoğu olan sidofovir, adenovirüs DNA polimerazını inhibe ederek viral replikasyonu engeller. In vitro olarak birçok adenovirüs serotipine karşı etkili olduğu gösterilmiştir ve özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalardaki enfeksiyonların tedavisinde intravenöz olarak kullanılmakta olup en önemli yan etkisi nefrotoksisitedir.
- **Gansiklovir:** Esas olarak sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları için onaylanmış bir antiviral olan gansiklovir, bazı adenovirüs serotiplerine karşı da *in vitro* etkinlik göstermiştir.[63] Ciddi adenovirüs enfeksiyonu olan bazı olgu sunumlarında kullanılmış ve değişken sonuçlar bildirilmiştir. Topikal formülasyonları ise özellikle adenoviral keratokonjonktivit tedavisinde araştırılmaktadır.[69]
- **Brinsidofovir:** Sidofovirin oral yolla alınabilen bir ön ilaç olup daha az oranda nefrotoksisite yol açtığı izlenmiştir.[1] Geniş spektrumlu antiviral aktivitesi nedeniyle ciddi adenovirüs enfeksiyonlarında umut vadeden bir tedavi seçeneği olarak araştırılmaktadır.

Sonuç olarak, adenovirüs enfeksiyonlarının tedavisi büyük ölçüde hastanın bağışıklık durumuna ve hastalığın şiddetine göre şekillenir. Bağışıklığı sağlam bireylerde genellikle destekleyici tedavi yeterli iken, riskli hasta gruplarında antiviral ajanların kullanımı vaka bazında değerlendirilmelidir.

2.6.4 Adenoviral Epidemik Keratokonjonktivit ve Komplikasyonları

Adenoviral epidemik keratokonjonktivit (EKK), adenovirüslerin neden olduğu oküler enfeksiyonların en şiddetli ve klinik olarak en önemli formudur.[20] Adından da anlaşılacağı gibi, salgınlar yapma potansiyeli yüksek, oldukça bulaşıcı bir hastalıktır.[13,33] EKK, genellikle *Human mastadenovirus D* (HAdV-D) türüne ait spesifik serotipler tarafından oluşturulur. Bu serotipler arasında en yaygın olanları HAdV-8, 19, 37, 53, 54 ve 64'tür.[49] Bu virüslerin kornea epiteline özel bir tropizm (eğilim) göstermesi, EKK'nın klinik tablosunu diğer viral konjonktivitlerden ayıran temel özelliktir.[66]

Hastalığın akut fazı, genellikle 1-3 hafta sürer ve ani başlayan şiddetli konjonktival inflamasyon ile karakterizedir. Belirgin foliküler reaksiyon, konjonktival ödem (kemozis), subkonjonktival kanamalar, göz kapaklarında ödem ve sıklıkla psödomembran veya gerçek membran oluşumu gözlenir.[64] Hastalar şiddetli göz ağrısı, batma, sulanma ve fotofobiden (ışık hassasiyeti) semptomları tariflerler.

EKK'nın en önemli ve uzun süreli morbiditeye neden olan yönü korneayı etkilemesidir. Hastalığın başlamasından yaklaşık 7-10 gün sonra, kornea epitelinde punktat (noktasal) veya coğrafi tarzda lezyonlar şeklinde kendini gösteren bir epitelyal keratit gelişir. [31] Bu lezyonlar, aktif viral replikasyonun olduğunu göstermektedir.

Akut enfeksiyonun çözülmesini takiben, hastaların yaklaşık %20 ila %50'sinde, hastalığın ikinci veya üçüncü haftasından itibaren korneanın subepitelyal stroma tabakasında fokal, granüler opasiteler gelişir. [9] Subepitelyal infiltratlar (SEI) olarak adlandırılan bu lezyonlar, EKK'nın patognomonik (hastalığa özgü) bir bulgusudur ve antijen-antikor reaksiyonu sonucu oluşan bir immünolojik yanıtı temsil ettiği düşünülmektedir.[34] . SEI lar, görmede bulanıklık, kamaşma ve fotofobi gibi semptomlara neden olarak hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürebilir. Bu lezyonlar genellikle aylar, hatta bazı durumlarda yıllarca kalıcı olabilir veya tekrarlayabilir.

Diğer potansiyel komplikasyonlar arasında konjonktivada nedbeleşme (skarlaşma), simblefaron (konjonktivanın göz kapağına yapışması) ve kronik kuru göz sendromu

sayılabilir.[70] Özellikle şiddetli membranöz konjonktivit geçiren hastalarda bu komplikasyonların görülme riski belirgin biçimde yüksektir.

2.6.5 Adenoviral Epidemik Keratokonjonktivitinde Tedavi

Adenoviral epidemik keratokonjonktivit (EKK) için spesifik, virüsü hedef alan ve ruhsatlandırılmış bir antiviral tedavi henüz bulunmamaktadır.[18] Bu nedenle, tedavi stratejileri temel olarak hastanın semptomlarını hafifletmeye, ikincil bakteriyel enfeksiyonları önlemeye ve hastalığın kronik komplikasyonlarını yönetmeye odaklanır.[68] Tedavi yaklaşımı, hastalığın evresine (akut veya kronik) ve şiddetine göre değişiklik gösterir.

Akut Faz Tedavisi: Hastalığın ilk 1-3 haftasını kapsayan akut dönemde tedavi, büyük ölçüde destekleyicidir.

- Destekleyici Bakım: Koruyucu içermeyen suni gözyaşı damlaları, gözdeki batma ve kuruluk hissini azaltmak için yaygın olarak kullanılır. Soğuk kompres uygulaması ise göz kapaklarındaki ödemi hafifletir.
- Topikal Antiseptikler: Povidon-iyot (PVP-I), geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivitesi nedeniyle EKK tedavisinde dikkat çeken bir ajandır. Düşük konsantrasyonlu (%0.6 ila %2.5) PVP-I solüsyonlarının göz yüzeyindeki viral yükü azaltarak hastalığın süresini kısaltabileceği ve bulaşıcılığı azaltabileceği öne sürülmüştür.[8] Klinik çalışmalar, PVP-I'nin tek başına veya steroidlerle kombine kullanımının semptomların daha hızlı gerilemesine yardımcı olabildiğini göstermiştir.[71]
- Topikal Steroidler: Topikal kortikosteroidlerin (örn. deksametazon, florometolon) akut EKK'daki kullanımı tartışmalıdır.[4] Steroidler, psödomembran oluşumu ve şiddetli inflamasyon gibi durumlarda semptomatik rahatlama sağlayarak hastanın konforunu artırabilir.[72] Ancak, viral replikasyonu uzatabilmesine ve viral saçılım süresini artırabilmesine dair endişeler bulunmaktadır.[4] Bu nedenle, kullanımları genellikle şiddetli inflamasyonla seyreden ve kornea tutulumu riski yüksek olan vakalarla sınırlandırması ve seçici bir şekilde tercih edilmesi gerekmektedir.
- Topikal Antiviraller: Gansiklovir gibi bazı antiviral ajanların topikal formları EKK tedavisinde denenmiştir. Gansiklovirin bazı adenovirüs serotiplerine karşı *in vitro* aktivitesi olmasına rağmen klinik çalışmalardaki etkinliği sınırlı veya değişken bulunmuştur ve EKK için standart bir tedavi olarak kabul edilmemektedir.[69,73]

Kronik Faz Tedavisi: Bu dönemde gelişmiş olan komplikasyonlar için tedavi verilir. EKK'nın en önemli uzun dönem komplikasyonu olan subepitelyal infiltratların (SEI) neden olduğu görme bozukluklarının tedavisinde farklı yaklaşımlar mevcuttur.

- **Topikal Steroidler**: Görmeyi etkileyen SEI lerin tedavisinde en sık başvurulan yöntem topikal kortikosteroidlerdir. Steroidler, infiltratların gerilemesini ve semptomların düzelmesini sağlar; ancak tedavi kesildiğinde infiltratların yeniden ortaya çıkma eğilimi vardır ve uzun süreli steroid kullanımının glokom ve katarakta yol açma ihtimali bulunmaktadır.[12]
- **Topikal İmmünomodülatörler:** Steroid bağımlılığını veya yan etkilerini azaltmak amacıyla siklosporin A ve takrolimus gibi topikal immünomodülatör ajanlar kullanılmakta olup bu ilaçların SEI lerin altında yatan immün reaksiyonu baskılayarak steroid ihtiyacını azaltabilme veya ortadan kaldırabilme özelliği sebebiyle uzun dönemde steroidlere kıyasla daha güvenli bir seçenek olarak değerlendirilebilir.[9]
- **Cerrahi Tedavi:** Medikal tedaviye yanıt vermeyen, kalıcı ve görmeyi ciddi şekilde bozan merkezi korneal opasiteler için fototerapötik keratektomi (FTK) gibi lazer tabanlı cerrahi prosedürler nadiren de olsa bir seçenek olabilmektedir.[3]

2.6.6 Adenoviral Epidemik Keratokonjonktivitinde Nozokomiyal Bulaş

Adenoviral epidemik keratokonjonktivit (EKK), yüksek bulaşıcılık potansiyeli nedeniyle sağlık hizmeti ortamlarında ciddi bir tehdit oluşturur ve nozokomiyal (hastane kaynaklı) salgınların önemli bir nedenidir.[12,47] Göz klinikleri, acil servisler ve yenidoğan yoğun bakım üniteleri gibi alanlar, adenovirüsün yayılması için özellikle riskli bölgeler olarak kabul edilir.[15,68] Nozokomiyal EKK salgınları, yalnızca hastalar arasında hızla yayılmakla kalmaz, aynı zamanda sağlık personelini de etkileyerek iş gücü kaybına ve kliniğin işleyişinde ciddi aksamalara neden olabilir.[54,61]

EKK salgınları sadece klinik içi hasta bulaşı ile değil mevsimsel ve çevresel faktörlerle de oldukça yakın ilişkilidir. [74] Nozokomiyal bulaşın temelinde, adenovirüslerin çevresel yüzeylerdeki olağanüstü dayanıklılığı yatmaktadır. Virüs, plastik ve metal gibi cansız yüzeylerde haftalarca canlı kalabilir, bu da kontamine olmuş nesnelerin uzun süre bulaş kaynağı olarak kalmasına yol açar.[53] Göz hastalıkları klinikleri, çok sayıda hastanın muayene edildiği ve çeşitli tanısal ekipmanların kullanıldığı yoğun ortamlar olduğundan dolayı bulaşma mekanizmaları çeşitlidir ve genellikle birbiriyle ilişkilidir:

Edilmemesi bulaşı açısından en yüksek riski taşıyan ekipmanlar, hastanın göz yüzeyiyle veya gözyaşı filmiyle doğrudan temas eden "yarı-kritik" olarak sınıflandırılan aletlerdir.[75] Bu aletlerin her hasta kullanımından sonra uygun şekilde dezenfekte edilmemesi, virüsün bir hastadan diğerine kolayca taşınmasına neden olur. Bulaş riskini anlamak için, bu ekipmanların işlevlerini ve hastayla temas noktalarını bilmek önemlidir.

Bulaşta rol oynadığı kanıtlanmış veya potansiyel risk taşıyan başlıca ekipmanlar şunlardır:

- **Biyomikroskop (Yarık lamba):** Gözün ön segmentinin (kornea, konjonktiva, iris, lens) ve arka segmentinin (vitreus, retina) büyütülerek detaylı bir şekilde incelenmesini sağlayan temel muayene aletidir. Gözün mikroskobik düzeyde muayenesine olanak tanır. Bulaştaki rolü; doğrudan göze temas etmese de hastanın yüzünü dayadığı çene ve alın desteği ile hekimin ve hastanın sıkça dokunduğu ayar kolları gibi yüzeyler, eller aracılığıyla virüsle kontamine olabilir ve çapraz bulaşmaya neden olabilir.[76]
- **Applanasyon Tonometresi:** Genellikle biyomikroskoba monte edilen ve glokom (göz tansiyonu) tanısı ve takibinde kullanılan bir alettir. Korneayı düzleştirerek göz içi basıncını ölçer. En yaygın kullanılan tipi Goldmann applanasyon tonometresidir. Bulaşta rol oynayan faktörlerden biri, ölçüm sırasında kullanılan uç (prizma) kısmının hastanın korneasına ve gözyaşı filmine doğrudan temas etmesidir. Bu aletlerin her hasta sonrası dezenfeksiyonundaki en ufak bir aksaklık, virüsün bir sonraki hastaya doğrudan inokülasyonuna yol açar.[77] Birçok salgın raporu, tonometrelerin ortak kullanımını ve dezenfeksiyon protokollerindeki aksaklıkları salgının kaynağı olarak göstermiştir[49]. Şekil 2.6.1.1 de applanasyon tonometrisi örneği gösterilmiştir.
- **Tanısal Kontakt Lensler:** Gözün farklı bölümlerini daha net görüntülemek için kullanılan özel lenslerdir. Gonyoskopi lensi gözün drenaj açısını, fundus lensleri ise retinanın çevresini detaylı incelemek için kullanılır. Bu lensler muayene sırasında kornea ve konjonktiva üzerine yerleştirilir. Bulaştaki rolü; tonometre gibi bu lensler de göz yüzeyine doğrudan temas ettikleri için, yeterli dezenfeksiyon yapılmadığı takdirde yüksek riskli birer bulaş vektörü haline gelirler [12].
- **Göz İçi Ultrasonografi Probları:** Özellikle B-scan ultrasonografi probları, dezenfeksiyonları zor olabildiğinden potansiyel bir bulaş kaynağıdır.[24]



Şekil 2.6.1.1: Applanasyon Tonometrisi

- **Göz Kapağı Ekartörleri (Spekulumlar):** Muayene veya işlem yapılacak alanı daha iyi görmek için göz kapaklarını aralar. Tekrar kullanılabilir metal ekartörlerin yetersiz sterilizasyonu, özellikle hassas bir popülasyon olan yenidoğanlar arasında ciddi salgınlara yol açabilir. Özellikle yenidoğanların retina muayenesi (ROP taraması) gibi prosedürlerde kullanılan ve tekrar kullanılabilen spekulumların yetersiz temizliği, yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki salgınlarla ilişkilendirilmiştir. [15]
- **Çok Kullanımlık Göz Damlaları:** Muayene öncesi göz bebeğini büyütmek (midriyazis) veya göz yüzeyini uyuşturmak (topikal anestezi) gibi amaçlarla kullanılan damlalardır. Kliniklerde aynı damla şişesinin birden fazla hasta için kullanılması yaygın bir uygulamadır. Damlalık ucunun hastanın kirpiklerine, göz kapağına veya konjonktivasına değmesi sonucu şişenin içeriği virüsle kontamine olabilir ve PZR çalışmaları da EKK hastalarının kullandığı damla şişelerinin önemli bir yüzdesinde adenoviral DNA bulunduğunu kanıtla. [47]Bu nedenle, mümkün olan her yerde tek kullanımlık (flakon) damlaların tercih edilmesi şiddetle tavsiye edilir.[11]

- **Çevresel Yüzeyler:** Muayene odasındaki kapı kolları, masa yüzeyleri, muayene koltukları ve diğer ortak temas alanları da virüs için birer rezervuar görevi görebilir. [49]
- **Kontamine Eller:** Sağlık personelinin ve hastaların kontamine elleri, virüsün yayılmasındaki en yaygın ve en önemli yoldur.[17] Yetersiz el hijyeni, virüsün hastadan hastaya, ekipmandan hastaya veya çevresel yüzeylerden (biyomikroskop çene desteği, kapı kolları vb.) hastalara taşınmasını kolaylaştırır. Sağlık çalışanlarının cep telefonları gibi kişisel eşyaları da potansiyel birer viral kontaminasyon rezervuarı olarak tanımlanmıştır.[78]

Adenovirüsün plastik, metal ve cam gibi yüzeylerde haftalarca canlı kalabilme yeteneği, bu ekipmanların bulaştırıcılık potansiyelini artırmaktadır. Literatüre göre plastik ve metal yüzeylerde (tonometre uçları, kapı kolları) 7 gün sonra bile virüsün %100 enfektif kaldığı, 49. Güne kadar ise PZR ile saptanabildiği belgelenmiştir. [6,65]. Bu nedenle, göz kliniklerinde adenovirüs bulaşını önlemenin temel taşı, her hasta muayenesinden sonra, özellikle hastanın gözüyle temas eden tüm ekipmanların adenovirüslere karşı etkinliği kanıtlanmış dezenfektanlarla titizlikle temizlenmesi ve dezenfekte edilmesidir.[24]

2.6.7 Tıbbi Ekipman Dışındaki Çevresel Yüzeylerin (Fomitler) Adenovirüs Bulaşındaki Rolü

Adenovirüs salgınlarının, özellikle de nozokomiyal EKK salgınlarının dinamiğini anlamak için, bulaş zincirinde sadece doğrudan hasta teması veya kontamine tıbbi aletlerin değil, aynı zamanda çevresel yüzeylerin de oynadığı kritik rolü kavramak gerekir. Fomit, üzerinde patojen mikroorganizmaları barındırabilen ve taşıyabilen herhangi bir cansız nesne veya yüzey olarak tanımlanır. Adenovirüslerin çevresel koşullara olağanüstü dayanıklılığı, yani plastik, metal ve diğer pürüzsüz yüzeylerde haftalarca bulaşıcı kalabilme yeteneği, bu dolaylı bulaş yolunu son derece önemli kılar.[79]

Göz hastalıkları poliklinikleri yüksek hasta sirkülasyonu ve çok sayıda ortak temas alanı içermesi nedeniyle fomit kaynaklı bulaşma için ideal bir zemin sunar. Virüs, enfekte bir hastanın göz veya solunum sekresyonlarına temas eden elleri aracılığıyla bu yüzeylere kolayca bulaşabilir. Daha sonra sağlıklı bir bireyin aynı yüzeye dokunup ardından elini gözüne götürmesiyle enfeksiyon zinciri tamamlanır.[17]

Salgınlarda rol oynadığı kanıtlanmış veya potansiyel risk taşıyan tıbbi ekipman dışı çevresel faktörler şunlardır:

- Yüksek Temas Alanları: Kliniklerdeki kapı kolları, muayene koltukları, masa yüzeyleri, kalemler ve hasta dosyaları gibi sıkça dokunulan alanlar, virüs için birer rezervuar görevi görebilir. Bir salgın araştırmasında, muayene odalarındaki bu gibi yüzeylerden alınan sürüntülerde adenoviral DNA tespit edilmiştir.[53]
- Elektronik Cihazlar: Günümüz klinik ortamında, klavyeler, fareler ve özellikle sağlık çalışanlarının kişisel cep telefonları önemli bire riski taşıyan fomitlere örnektir. Sağlık çalışanlarının eldivenli veya eldivensiz elleriyle sıkça kullandıkları cep telefonlarının, hastane ortamındaki patojenler için bir taşıyıcı olabileceği ve el hijyeni döngüsünü bozabileceği gösterilmiştir.[78]
- Ortak Kullanım Alanları: Bekleme salonlarındaki sandalyeler, dergiler, broşürler ve özellikle pediatrik kliniklerdeki oyuncaklar da virüsün hastalar ve refakatçileri arasında yayılmasına aracılık edebilir.
- Tekstil Ürünleri: Yastık kılıfları, havlular ve muayene masası örtüleri gibi tekstil ürünleri de virüsü barındırabilir ve düzenli olarak değiştirilip dezenfekte edilmezlerse risk oluşturabilirler.

Bu nedenlerle, bir EKK salgınının etkin kontrolü, sadece tıbbi aletlerin dezenfeksiyonuna odaklanmakla kalmamalı, aynı zamanda tüm klinik ortamının, özellikle de yüksek temas alanlarının, adenovirüslere karşı etkinliği kanıtlanmış dezenfektanlarla düzenli olarak temizlendiği kapsamlı bir çevre dezenfeksiyonu protokolünü de içermelidir.[80]

2.6.8 Adenoviral Epidemik Keratokonjonktivitine Karşı Alınacak Önlemler ve Kullanılan Dezenfektanlar

Adenoviral epidemik keratokonjonktivitin (EKK) yüksek bulaşıcılığı ve virüsün çevresel dayanıklılığı, salgınların önlenmesi ve kontrolü için katı ve çok yönlü enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasını zorunlu kılar. Özellikle nozokomiyal salgınların engellenmesi, hasta ve personel yönetimi, el hijyeni ve ekipman/çevre dezenfeksiyonu olmak üzere üç ana başlık altında toplanan stratejilere dayanır.[13]

1- Hasta ve Personel Yönetimi: Bir salgın şüphesi veya başlangıcında, enfeksiyon zincirini kırmak için idari önlemlerin hızla devreye sokulması esastır. Bu yöntemler;

- Erken Tanı ve İzolasyon: EKK şüphesi olan hastaların, bekleme salonundan muayene odasına kadar diğer hastalardan ayrı tutulması (triyaj ve kohortlama) önemlidir.

- Personel Furlough (İşten Uzaklaştırma): Enfekte olduğu doğrulanan veya şüphelenilen sağlık personelinin, bulaştırıcılık periyodu sona erene kadar (genellikle semptom başlangıcından sonraki 14 gün) işten uzaklaştırılması, salgının kontrolünde en etkili yöntemlerden biridir.[61]
- Kişisel Koruyucu Ekipman :Şüpheli veya doğrulanmış EKK hastalarını muayene ederken eldiven ve önlük kullanılması önerilir.[17]
- El Hijyeni: El hijyeni, EKK bulaşını önlemede temel taştır. Ancak adenovirüsler, zarfsız virüsler oldukları için birçok standart el dezenfektanına karşı nispeten dirençlidirler. [25,81]
- Sabun ve Su ile Yıkama: Sabun ve su ile en az 20 saniye boyunca yapılan mekanik sürtünmeli el yıkama, virüsün ciltten uzaklaştırılmasında oldukça etkilidir ve ilk tercih olmalıdır.

2- Dezenfeksiyon: Adenovirüslerin cansız yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmesi dolayısıyla hastanın veya sağlık personelinin temas ettiği tüm yüzeylerin ve aletlerin uygun dezenfektanlarla temizlenmesini gerekmektedir.

- Etkili Dezenfektanlar: Adenovirüslere karşı virüsidal aktivitesi kanıtlanmış dezenfektanların kullanılması kritik öneme sahiptir.
  - Sodyum Hipoklorit (Çamaşır Suyu): 1:10 oranında sulandırılmış çamaşır suyu (%0.5 sodyum hipoklorit), adenovirüslere karşı oldukça etkilidir ancak metal yüzeylerde korozif olabilir.[26]
  - Povidon-iyot (PVP-I): Özellikle tonometre başlıkları gibi hassas aletlerin dezenfeksiyonunda kullanılır.
  - Potasyum Peroksimonosülfat: Bu bileşiğin de *in vitro* çalışmalarda EKK etkeni adenovirüslere karşı etkili olduğu gösterilmiştir.[26]
- Alkol Bazlı Dezenfektanlar: Alkol bazlı dezenfektanların etkinliği, içerdikleri alkolün tipine ve konsantrasyonuna bağlıdır. %70'lik izopropil alkolün ve %3 hidrojen peroksitin tonometre dezenfeksiyonunda adenovirüsü tam olarak inaktive edemediği gösterilmiştir.[82] %70-95 konsantrasyondaki etanol daha etkilidir.[77,81] Düşük konsantrasyonlu alkol içeren veya sadece izopropanol bazlı dezenfektanların etkinliği sınırlı olabilir. [75] Bu nedenle, EKK salgınları sırasında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen etanol bazlı formülasyonlar tercih edilmelidir.[25]

- Glutaraldehit: %2'lik glutaraldehit, adenovirüs dahil birçok mikroorganizmaya karşı etkilidir ancak genellikle daldırma yöntemiyle kullanılır ve durulama gerektirir.[79]
- Klor Dioksit ve Organik Asit Kombinasyonları: Klor dioksitin virüsidal etkinliğinin, asidik bir ortamda artırıldığı bilinmektedir.[27,28] Yapılan bir çalışmada, klor dioksitin sitrik asit veya asetik asit gibi karboksilik asitler ve bir yüzey aktif madde ile birleştirildiği formülasyonların, yüksek organik kirlilik varlığında bile 5 dakikalık bir temas süresinde adenovirüse karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır.[83] Bu tür kombinasyonlar, virüsidal etkinliği artırmak için geliştirilen yeni nesil dezenfektanlara bir örnek teşkil etmektedir.

3.-Ekipman Yönetimi: Mümkün olan her durumda tek kullanımlık aletler ve tek dozluk göz damlaları tercih edilmelidir. Tekrar kullanılabilir aletler (özellikle applanasyon tonometreleri), her hasta arasında mutlaka adenovirüslere etkili bir dezenfektan ile silinmeli ve üretici talimatlarına uygun olarak temizlenmesi elzemdir.

2.6.9 Adenovirüs PZR

Adenovirüs enfeksiyonlarının, özellikle de epidemik keratokonjonktivitin (EKK) tanısında polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), günümüzde en değerli ve en sık başvurulan tanı aracı haline gelmiştir. Geleneksel tanı yöntemlerine kıyasla sunduğu üstünlükler, PZR'yi hem bireysel vaka yönetiminde hem de salgın kontrol stratejilerinde merkezi bir konuma yerleştirmiştir.[19]

Adenovirüs PZR testinin temel prensibi, hastadan alınan klinik örneklerde (genellikle konjonktival sürüntü) virüsün genetik materyalinin (DNA) varlığını saptamaktır. Bu amaçla, adenovirüs genomunda tüm tipler için korunmuş olan, ancak diğer mikroorganizmalarda bulunmayan spesifik gen bölgeleri hedeflenir. Hekzon ve penton baz genleri, bu korunmuş yapıları nedeniyle PZR primerlerinin ve problarının tasarımı için en sık seçilen hedef bölgelerdir.[30,44] Bu hedeflere yönelik tasarlanmış bir PZR testi, bilinen hemen hemen tüm insan adenovirüs tiplerini yüksek duyarlılıkla saptayabilir. Adenovirüs PZR'ın klinik uygulamadaki en önemli avantajları şunlardır:

- Yüksek Duyarlılık ve Özgüllük: PZR, örnekte çok az sayıda virüs partikülü olsa bile adenoviral DNA'yı tespit edebilir. Bu duyarlılık, hücre kültürünün negatif

olabileceği hastalığın çok erken veya geç dönemlerinde bile pozitif sonuç alınmasını sağlayabilir. [58] Doğru tasarlanmış primerler kullanıldığında, testin özgüllüğü %100'e yakındır, yani test sadece adenovirüs DNA'sını saptar ve diğer mikroorganizmalarla çapraz reaksiyon vermez.[8]

- Hızlı Sonuç: Hücre kültürü sonuçları için günler veya haftalar gerekirken, PZR testi birkaç saat içinde sonuçlanabilir. Bu hız, EKK gibi bulaşıcı bir hastalıkta, enfekte hastaların hızla tanımlanıp izolasyon önlemlerinin alınması ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi açısından kritiktir.
- Kantitatif Ölçüm: Gerçek zamanlı PZR (real time PZR/qPZR) teknolojisi, sadece virüsün varlığını değil, aynı zamanda konjonktival sürüntüdeki viral DNA kopya sayısını, yani "viral yükü" de ölçme imkânı sunar. Bu yöntemde elde edilen döngü eşiği (Cycle Threshold=Ct) değerleri , örnekteki hedef nükleik asit miktarıyla ters orantılı olmakla beraber viral yükün de dolaylı olarak göstergesi kabul edilmektedir.[84] Başka bir deyişle düşük Ct değerleri yüksek bir viral yükü gösterirken yüksek Ct değerleri ise düşük viral yükü göstermektedir.[85] Laboratuvar çalışmalarında Ct değerleri ile DNA kopya sayısı arasındaki ilişki belirli standartlar üzerinden hesaplanmaktadır. Yapılan kalibrasyon analizlerine göre, 20 Ct değerinin yaklaşık 1.01x10 üzeri 7 DNA viral kopya/ml; 30 Ct değerinin ise 4.59x10 üzeri 3 DNA viral kopya/ml karşılık geldiği saptanmıştır. Tanısal testlerde pozitiflik için genellikle 38-42 arasındaki değerler; eşik değerler olarak kullanılmaktadır.[86] Ct değerleri saptanmış olan virüsün hastalık etkeni mi yoksa rastlantısal mı olduğu hakkında da kılavuz görevi görmesi sebebiyle önemlidir. Adenovirüs türleri arasında viral yük seviyeleri açısından belirgin farklılıklar izlenmektedir ve klinik olarak da önem arz etmektedir; immunkompromize hastalarda viral yükün temizlenmesi gecikmekte ve bu durum anlamlı derecede uzun enfeksiyon sürelerine ve hastane yatışlarına yol açmaktadır.[87]
- Klasik PZR'dan farklı olarak karışıma floresan ışıma özelliği olan boyalar (prob) eklenir, Hedef gen bölgesinin çoğalması sonucunda oluşan floresan ışıma şiddeti qPZR cihazı kullanılarak tespit edilir.[23]
- Yapılan çalışmalar, yüksek başlangıç viral yükünün, psödomembran oluşumu ve subepitelyal infiltrat (SEI) gelişimi gibi daha şiddetli klinik bulgularla ilişkili

olabileceğini göstermiştir. [23] Viral yükün takibi, ayrıca tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılabilir.[88]

- DNA İzolasyon Süreci: Moleküler tanının başarısı, örnekteki inhibitörlerden arındırılmış, yüksek saflıkta viral DNA elde edilmesine bağlıdır. Adenovirüs DNA izolasyonu temel olarak üç aşamadan oluşmaktadır; hücre lizisi viral kapsidin kimyasal (deterjanlar ve kaotropik tuzlar) ve enzimatik (Proteinaz K) yöntemlerle parçalanarak genetik materyalin serbest bırakılması olarak adlandırılabilir. Pürifikasyon ise serbest kalan DNA'nın, ortamdaki protein, lipid ve diğer hücresel kalıntılardan (özellikle gözyaşındaki lizozimler ve laktoferrin gibi PZR inhibitörlerinden) arındırılması şeklinde özetlenebilir ve bu aşamada genellikle silika bazlı kolonlar veya manyetik boncuk teknolojileri tercih edilir. Elüsyon ise saf DNA'nın steril bir tampon çözelti içerisinde muhafaza altına alınmasıdır.
- Genotipleme İmkânı: PZR ile çoğaltılan (amplifiye edilen) DNA ürünleri, daha sonra DNA dizi analizi (sekanslama) gibi yöntemlerle incelenerek enfeksiyona neden olan adenovirüsün tipinin belirlenmesine olanak tanır.[89]Genotipleme, bir salgının kaynağını, yayılım yollarını ve yeni ortaya çıkan rekombinant türleri belirlemek için vazgeçilmez bir epidemiyolojik araçtır. [65] Bu üstünlükleri sayesinde adenovirüs PZR, EKK salgını yaşanan bir klinikte, şüpheli hastaların ve enfekte sağlık personelinin hızla taranması, asemptomatik taşıyıcıların belirlenmesi ve hatta çevresel yüzeyler ile tıbbi ekipmanlardaki viral kontaminasyonun araştırılması için en etkili yöntem olarak kabul edilmektedir.[53,61]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı ve Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde 01.07.2025-01.12.2025 tarihleri arasında, adenovirüs salgınının kontrol altına alınması amacıyla olguların ve ekipmanların adenovirüs polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile taranmasının etkinliğini değerlendirmek üzere prospektif bir çalışma olarak planlanmıştır.

Çalışma süreci birbirini takip eden üç ana fazda planlanmıştır.

1. **Grup 1 (Müdahale Öncesi Veri Toplama):** 01 Temmuz 2025 – 01 Eylül 2025
2. **Eğitim ve Müdahale Dönemi:** 01 Eylül 2025 – 01 Ekim 2025
3. **Grup 2 (Müdahale Sonrası Veri Toplama):** 01 Ekim 2025 – 01 Aralık 2025

Çalışmanın etik kurul onayı Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.05.2025 tarihinde, GOKAEK-2025/10/26 karar numarası ile verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

3.2 Maddi Destek

Bu tezin gerçekleştirilmesinde kullanılan sarf malzemeleri ve kitler, Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi tarafından 24.06.2025 tarihinde (çalışma ID no:4557 ve çalışma kodu: TTU-2025-4557) tıpta uzmanlık projesi kapsamında sağlanan bütçe ile karşılanmıştır.

3.3 Verilerin Toplanması

Çalışmaya, belirtilen tarihler arasında Göz Hastalıkları polikliniğine başvuran ve grup 1 ve grup 2 dönemlerinde klinik olarak nozokomiyal epidemik keratokonjonktivit (EKK) tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. Örnekleme, steril sentetik eküvyon çubukları ile alt forniks (göz kapağının iç kısmı ile göz küresi arasındaki cep) konjonktivasından sürüntü alınarak yapılmış ve 2 ml viral transport besiyerine (VTM) aktarılmıştır.

Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri:

1. Akut başlangıçlı foliküler konjonktivit bulgularının (gözde sulanma, kızarıklık, batma, fotofobi) olması.

2. Son 21 gün içinde göz hastalıkları polikliniğinde muayene olmuş olması, yatarak tedavi görmüş olması ve/veya cerrahi operasyon geçirmiş olması
3. 18 yaşından büyük olması

Çalışmadan Dışlama Kriterleri:

1. Başka bir oküler enfeksiyon (bakteriyel, herpetik vb.) tanısı konulması.
2. Kronik konjonktivit öyküsü olması.
3. Yetersiz örnek alınması veya verilerin eksik olması.

Müdahale Öncesi Dönemde (Grup1): 20 hasta

Müdahale Sonrası Dönemde (Grup 2): 20 hasta olmak üzere toplam 40 numune çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), semptomları, muayene bulguları (tek/çift taraflı tutulum, psödomembran varlığı, subepitelyal infiltrat gelişimi vb.) ve epidemiyolojik bağlantıları (aile içi bulaş, sağlık personeli olma durumu) hasta dosyalarından retrospektif olarak taranmıştır.

Çevresel Örnekler:

- Aplanasyon tonometresi uçları
- Tanısal ve Terapötik Kontakt Lensler
- Biyomikroskop çene ve alın destekleri
- Ortak kullanılan göz damlası şişelerinin uçları
- Kapı kolları, klavye,fareler ve diğer fomitler olarak belirlenmiştir.

Müdahale Öncesi (Grup1): Toplam 35 numune

Müdahale Sonrası (Grup 2): Toplam 35 numune (birebir aynı yüzeylerden) olmak üzere toplam 70 çevresel örnek toplanmıştır.

Çevresel sürüntüler nozokomiyal bulaş kaynağı olabilecek yüzey ve ekipmanlardan, aynı araştırmacı tarafından ve aynı teknikle hem müdahale öncesi hem de sonrasında alınmıştır. Steril eküvyon çubuğunun serum fizyolojik ile nemlendirilerek ilgili yüzeye sürülmesiyle toplanmış ve VTM içeren tüplere aktarılmıştır. Toplanan numunelerin dağılımı Tablo 3.3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.3.1:Çalışmaya dahil edilen numunelerin dağılımı

Örneklem	Toplam	Hastalar	Çevresel
Grup 1, n (%)	55 (100)	20 (36)	35 (64)
Grup 2, n (%)	55 (100)	20 (36)	35 (64)

3.4 Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Tüm örnekler, viral nükleik asitlerin bozulmasını önlemek için uygun viral transport besiyerleri (VTM) içinde veya kuru olarak, önerilen sıcaklık koşullarında (genellikle +4°C'de veya daha uzun süreli saklama için -70°C'de) en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmıştır.

Tüm örnekler, alındıktan hemen sonra soğuk zincir altında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Moleküler Araştırma ve Antikor Laboratuvarı'na transfer edilmiştir. Örnekler analiz edilinceye kadar -20°C'de saklanmıştır.

3.5. Enfeksiyon Kontrol Önlemleri ve Eğitim Müdahalesi

Başlangıç örneklerinin toplanmasını ve pozitif sonuçların saptanmasını takiben bulaş zincirini kırmak amacıyla göz hastalıkları kliniğinde eğitim ve gözlem programı planlanmış olup; iki veri toplama dönemi arasında yer alan **01 Eylül 2025 – 01 Ekim 2025** tarihleri arasında, klinikte aktif bir enfeksiyon kontrol programı uygulanmıştır.

3.5.1. PERSONEL EĞITIMI

Göz Hastalıkları kliniğinde görev yapan tüm asistan doktorlar, hemşireler ve yardımcı sağlık personeline yönelik kapsamlı bir "Enfeksiyon Kontrol ve Hijyen Eğitimi" düzenlenmiştir. Eğitim içeriğinde şu konulara yer verilmiştir:

- **El Hijyeni:** Adenovirüslerin zarfsız yapısı nedeniyle alkol bazlı dezenfektanlara dirençli olabileceği vurgulanmış; bu nedenle her hasta temasından önce ve sonra su ve sabunla en az 20 saniye mekanik el yıkamanın önemi anlatılmıştır.
- **Yüzey Dezenfeksiyonu:** Kontamine yüzeylerin ve aletlerin virüs rezervuarı olduğu belirtilerek, doğru silme ve temizleme teknikleri uygulamalı olarak gösterilmiştir.

3.5.2. Dezenfektan Değişimi ve Uygulaması:

Klinik genelindeki dezenfeksiyon protokolü yenilenmiştir. Adenovirüslere karşı etkinliği literatürde belirtilen ve virüsidal aktivitesi yüksek olan 200 ppm klorin dioksit bazlı dezenfektan (organik asit-sitrik asit bazlı**)** yüzey dezenfektanlarının kullanımına geçilmiştir. Özellikle tonometre uçları ve biyomikroskop yüzeyleri gibi hasta ile temas eden tüm ekipmanların, her hasta arasında bu dezenfektan ile protokolüne uygun şekilde temizlenmesi sağlanmıştır.

3.5.3. Gözlem

Sorumlu tez araştırmacısı tarafından, haftada 3 gün süreyle klinik personeli (doktor, hemşire, personel) üzerinde el hijyeni, temas önlemleri ve dezenfektan kullanımına uyum konusunda gözlem yapılmıştır.

3.6. Kontrol Örneklerinin Toplanması (Müdahale Sonrası)

Eğitimlerin verilmesi ve klorin dioksit bazlı dezenfektan ile yeni dezenfeksiyon protokolünün uygulanmaya başlanmasından 1 hafta sonra, alınan önlemlerin etkinliğini doğrulamak amacıyla ikinci bir örnekleme yapılmıştır.

Başlangıç taramasında pozitif olduğu tespit edilen tüm yüzey ve ekipmanlardan kontrol sürüntüleri tekrar alınmıştır. Bu örnekler, başlangıç örnekleriyle aynı koşullarda toplanmış ve laboratuvara transfer edilmiştir.

3.7 Laboratuvar Yöntemleri

Toplanan tüm klinik ve çevresel örnekler (toplam 110 örnek), soğuk zincir kurallarına uygun olarak Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Moleküler Araştırma ve Antikor Laboratuvarı'na transfer edilmiştir.

1-Viral Nükleik asit izolasyonu: Tüm klinik ve çevresel örneklerden viral DNA ekstraksiyonu, Bosphore Viral DNA Extraction Spin Kit (Anatolia Geneworks, Türkiye) ticari kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. VTM numuneleri vortekslendikten sonra mikrosantrifüj tüpü içerisinde 0,3 ml alınıp kit reaktifleri ile karıştırıldı. Hücrenin ve virüsün parçalanması için, parçalama tamponu içerisine alınan numune 65°C'de 15 dk bekletilmiştir. Bu işlem sonucunda serbest kalan viral DNA'nın kit içerisindeki silika

membran içeren filtre üzerine bağlanması amacıyla santrifüj edilmiştir. Bağlama ve yıkama solüsyonları kullanılarak hücre artıklarının uzaklaştırılması sağlandı. Membranda saf halde elde edilen DNA, uygun tampon kullanılarak membrandan ayrıldı ve mikrosantrifüj tüpüne transfer edilmiştir.

2-PZR: Örneklerden viral DNA izolasyonu yapıldıktan sonra, adenovirüs varlığı ve viral yük miktarı gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (real-Time PZR) yöntemi ile belirlenmiştir.

Örneklerde adenovirüs DNA'sının varlığı, tüm insan adenovirüs tipleri için korunmuş olan hekzon geninin spesifik bir bölgesini hedef alan gerçek zamanlı PZR yöntemi ile araştırılmıştır. PZR reaksiyonu, Bosphore Adenovirus Quantification Kit v1 ile multipleks qPZR kullanırak Lightcycler 480 (Roche) cihazında gerçekleştirilmiştir. Kit içerisinde, PZR inhibisyonunu kontrol etmek amacıyla kite eklenen internal kontrolü tespit eden HEX probu, Adenovirüs pozitifliğini saptamak amacıyla ise FAM probu kullanılmıştır. PZR hazırlığı için kullanılan malzemelerin hacimleri Tablo 3.7.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.7.1: PZR Hazırlığı

Bileşen	**Hacim (mikrolitre)**
PZR Ana Karışım	15
İnternal Kontrol	0.2
Örnek DNA	10
Toplam	25

Kısaltmalar: PZR:Polimeraz Zincir Reaksiyonu DNA:Deoksiribo Nükleik Asit

Her PZR çalışmasına, pozitif kontrol (bilinen adenovirüs DNA'sı), negatif kontrol (DNA yerine su) ve internal kontrol (ekstraksiyon ve amplifikasyonun inhibisyonunu kontrol etmek için) dahil edilmiştir. Örneklerin pozitifliği, bağlanma olarak da isimlendirilen floresan sinyalinin eşik değerini geçtiği döngü sayısı (Ct değeri) temel alınarak değerlendirilmiştir. Ct ≤ 38 olan örnekler pozitif kabul edilmiştir.

Reaksiyon için uygulanacak ısıl işlem prosedürü Tablo 3.7.2 de gösterilmiştir.

Tablo 3.7.2: Isıl İşlem Prosedürü

Adım	Sıcaklık	Süre	
İlk Denatürasyon	95	14.30	
Denatürasyon	97	00.30	50 döngü
Bağlanma	53	01.30	
Sentez	72	00.15	
İnkübasyon	32	01.00	

Sonuçlar aşağıdaki Tablo 3.7.3'e göre değerlendirilmiştir.

Tablo 3.7.3: PZR Analizi

	Adenovirüs (FAM)	Internal Kontrol (HEX)	Sonuç
PZR ANA KARIŞIM	+	±	Adenovirüs Pozitif
	-	+	Adenovirüs Negatif
	-	-	Tekrarlanmalı

Kısaltmalar: PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu FAM: 6-karboksifloresein HEX: Heksakloroflorosein

3.8 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. yüzdelik) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Müdahale öncesi ve müdahale sonrası gruplarının karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile Fischer Kesin Testi kullanılarak belirlendi. Çok değişkenli analizlerde lojistik regresyon modeli kullanıldı. Hipotez testlerinde $p<0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda değerlendirilen veriler; genel popülasyon prevalansı, demografik özellikler, hasta yönetim süreçleri, klinik bulgular, uygulanan tedavi rejimleri ve moleküler analiz sonuçları olmak üzere belirtilen başlıklar altında değerlendirilmiştir.

4.1 Adenovirüs Prevalans Karşılaştırılması

Kocaeli Üniversitesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniğine her hastanın ilk geliş şikâyeti göz önüne alınarak ve tekrarlayan sayıları hariç tutularak yapılan hesaplamada 2024 ayının temmuz-aralık dönemi içerisinde toplam 11252 hasta başvuru yapmış olup bu hasta popülasyonun 572 si adenovirüse bağlı epidemik keratokonjonktivit (EKK) ön tanısı almıştır. 2025 ayının aynı dönemleri içerisinde toplam başvuru sayısı 10176 olarak belirlenmiş olup bu hasta grubunda ise 196 hasta adenovirüse bağlı EKK tanısı almıştır. Bu oranlar tablo 4.1.1 de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.1:2024-2025 yılları temmuz-aralık dönemleri arasında göz hastalıkları polikliniğine başvuran toplam hasta popülasyonu içerisinde adenovirüs prevalansı

Dönem	Poliklinik Başvurusu	EKK Olgu Sayısı	Prevalans	p
2024	11252	572	5.08	**0.0001**[a]
2025	10176	196	1.9	

Kısaltmalar: EKK:epidemik keratokonjonktivit

a:ki-kare testi

2024 Dönemi Analizi: 2024 yılının son altı aylık döneminde polikliniğe başvuran toplam 11.252 hasta içerisinde 572 hastaya EKK ön tanısı konulmuş olup, ilgili dönemdeki hastalık prevalansı %5.08 olarak hesaplanmıştır.

2025 Dönemi Analizi: 2025 yılının aynı döneminde toplam hasta başvurusu 10.176 olarak gerçekleşmiş, bu gruptaki EKK vaka sayısı ise 196 olarak belirlenmiştir. Bu dönemdeki prevalans oranı %1.93'tür.

İki yılın aynı dönemleri kıyaslandığında, 2024 yılındaki EKK prevalansının 2025 yılına oranla yaklaşık 2.63 kat daha yüksek olduğu görülmektedir.2024 ve 2025 yılları arasındaki EKK prevalans farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p <0.0001).

4.2. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya, 01 Temmuz 2025 – 01 Aralık 2025 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve dahil etme kriterlerini karşılayan toplam 40 hasta numunesi (20 Müdahale Öncesi, 20 Müdahale Sonrası) alınmıştır. Hastalar, enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmaya başlandığı tarihe göre iki gruba ayrılmıştır: Grup 1 (Müdahale Öncesi, n=20) ve Grup 2 (Müdahale Sonrası, n=20). Bu hastaların demografik bulguları Tablo 4.2.1 de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.1: Çalışma Grubunun Demografik Bulguları

Özellikler	**Toplam (n=40)**	**Grup 1(n=20)**	**Grup 2 (n=20)**	**P**
Yaş, yıl (Ort+SS)	51.33±11.29	53.75 ±11.59	48.90 ±10.72	0.178 [a]
Kadın, n(%)	19(47.5)	10(50.0)	9(45.0)	1.000[b]
Erkek, n(%)	21(52.5)	10 (50.0)	11(55.0)	1.000
Sağlık Çalışanı n (%)	7(17.5)	4(20.0)	3(15.0)	1.000

Kısaltmalar: Ort:ortalama SS: standart sapma

a: Bağımsız Örneklem t test

b: Ki-kare testi

Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması 53.75, Grup 2'deki hastaların yaş ortalaması 48.90 yıl olarak belirlenmiştir. İki grup arasında t-test ile değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p> 0,05).

Grup 1'de cinsiyet dağılımı eşit oranda (%50 kadın, %50 erkek) gerçekleşmiştir. Grup 2'de ise hastaların %45'i (n=9) kadın, %55'i (n=11) erkeklerden oluşmaktadır. Gruplar arasında ki-kare testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p> 0,05).

Grup 1'de 20 hastanın 4'ünün (%20) sağlık çalışanı olduğu saptanmıştır. Grup 2 de ise 20 hastanın 3'ü (%15) sağlık çalışanlarından oluşmaktadır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p> 0,05).

Hastaların semptomlarının ve klinik bulgularının ve ağır seyreden hastalara verilen deksametazon damla tedavisinin müdahale öncesi ve sonrası dönemlere göre dağılımı Tablo 4.2.2'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2.2: Oküler, Sistemik Bulgular ve Tedavi

Parametre	**Grup 1 (n=20)**	**Grup 2 (n=20)**	**p**
Semptom, n (%)			
Görme keskinliğinde azalma	14 (70)	11 (55)	0.514[a]
Hiperemi	20 (100)	20 (100)	1.000
Fotofobi	3 (15)	2 (10)	1.000
Yabancı cisim hissi	18 (90)	13 (65)	0.127
Epifora	14 (70)	12 (60)	0.740
Boğaz ağrısı	1 (5)	5 (25)	0.182
Klinik Bulgu, n (%)			
Subepitelyal infiltratlar	2(10)	1(5)	1.000
Foliküler reaksiyon	4(20)	3(15)	1.000
Preaurikuler LAP	4(20)	2(10)	0.661
Psödomembran oluşumu	3(15)	1(5)	0.605
Tedavi			
Deksametazon damla	7(30)	3(15)	0.273

Kısaltmalar: LAP: Lenfadenopati

a: Ki-kare testi

Müdahale protokolü sonrasında yabancı cisim hissi ve görme keskinliğinde azalma şikayetinde belirgin regresyon izlenmiş olmakla beraber; bu regresyon istatiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı kabul edilmemiştir ($p>0.05$). Hiperemi, fotofobi ve epifora (gözde sulanma) iki dönem için karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$) Enfeksiyonun sistemik etkilerini ve ekstraoküler yayılımını yansıtan bulgular incelendiğinde her iki grupta da diyare ve solunum sıkıntısı bulgusuna rastlanmamıştır. Boğaz ağrısı müdahale sonrası grupta artış şeklinde izlenmiş fakat istatiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Müdahale protokolü sonrasında iki lenfoid aktivasyon ile ilgili olan foliküler reaksiyon ve preaurikuler lenfadenopati bulgusunda düşüş izlenmiş ancak anlamlı fark istatistiksel açıdan görülmemiştir (p>0.05). Subepitelyal infiltratlar hastalığın korneal tutulumunu yansıtan bulgulardan biri olmakla beraber müdahale sonrası dönemde azalmış ancak bu azalma istatiksel açıdan anlamlı olmamıştır (p>0.05). Müdahale sonrası grupta psödomembran oluşumundaki azalma da anlamlı kabul edilmemiştir (p>0.05).
Her iki çalışma grubunda da moksifloksasin ve izotonik damla kullanımının standart tedavi olarak uygulandığı gözlenmiştir. İnflamasyon kontrolü ve psödomemebran oluşumunu azaltma amacıyla tercih edilebilen deksametazon damlanın; iki dönem arasında belirgin seviyede kullanımının azaldığı görülse de istatiksel açıdan anlamlı bir farka yol açmadığı p>0.05 değeriyle belirtilmiştir.

Hastalardan alınan örneklerin PZR pozitifliğine göre karşılaştırılması tablo 4.2.3 de verilmiştir.

Tablo 4.2.3: PZR pozitifliğine göre hastaların klinik özellikleri

Parametre	**PZR (+) (n=13)**	**PZR (-) (n=27)**	**p**
Yaş,yıl, ortanca (IQR)	51 (38.5-60.5)	52 (42-62)	0.655[a]
Sağlık çalışanı, n(%)	3(23.1)	4(14.8)	0.662[b]
Deksametazon damla, n(%)	7(53.8)	3(11.1)	**0.006**
Görme keskinliğinde azalma, n(%)	11(84.6)	14(51.9)	0.08
Epifora, n(%)	12 (92.3)	14 (51.9)	**0.015**
Yabancı cisim hissi, n(%)	13(100)	18(66.7)	**0.019**
Psödomembran oluşumu, n(%)	3(23.1)	1(3.7)	0.092
Subepitelyal infiltratlar	2(15.3)	1(3.7)	0.189
Foliküler reaksiyon, n(%)	4 (30.8)	3(11.1)	0.187
Preaurikuler LAP, n(%)	4(30.8)	2(7.4)	0.075

Kısaltmalar: PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu LAP: Lenfadenopati IQR: 25.-75. Persantil

a: bağımsız örneklem t testi

b:ki-kare testi

Klinik olarak tanı alan vakalar PZR pozitifliğine göre incelenmiş; yaş faktöründe istatiksel olarak anlamlı gözlenmemiştir (p=0.655). PZR pozitifliği ile doğrulanmış vakalar ile sağlık

çalışanı olup olmaması arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (p=0.662). Deksametazon damla reçete edilmesi PZR pozitif olan olgularda istatiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (**p=0.006**). PZR pozitif vakaların tamamında yabancı cisim hissi oranı yüksek gözlenirken, PZR negatif vakalar ile kıyaslandığında anlamlı derecede fark izlenmiştir (**p=0.019**). Epifora oranı PZR pozitif grupta istatiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak gözlenmiştir (**p=0.015**). Diğer klinik bulgulardan görme keskinliğinde azalma (p=0.08), psödomembran oluşumu (p=0.092), foliküler reaksiyon (p=0.187), subepitelyal infiltratlar (p=0.092), preaurikuler LAP (p=0.075) istatiksel olarak anlamlı bir farka ulaşmamıştır.

4.3 Moleküler Analiz Sonuçları

Elde edilen klinik ve çevresel numunelerin real time PZR yöntemi ile gerçekleştirilen adenovirüs DNA analiz sonuçları, müdahale protokolünün etkinliğini nicel olarak ortaya koymaktadır. Müdahale öncesi-sonrası dönemlere ait bulgular ile klinik ortamda belirlenen yarı kritik oftalmolojik ekipmanlardan ve çevresel rezervuar kapasitesi olan yüzeylerden alınan numunelerin adenovirüs DNA varlığı açısından analiz sonuçları Tablo 4.3.1 de sunulmuştur.

Tablo 4.3.1: Klinik ve Çevresel Örneklerde Adenovirüs PZR Sonuçları

PZR pozitifliği	**Grup 1**	**Grup 2**	**p**
Toplam, n (%)	20 (36.4)	4 (7.3)	**0.001**[a]
Hasta, n (%)	11(55)	2 (10)	**0.007**
Çevresel, n(%)	9 (25.7)	2 (5.7)	**0.049**
Applanasyon Tonometresi	3 (42.9)	1(14.3)	0.559
Yarık Lamba	3 (30)	1 (10)	0.582
Kapı Kolu	1 (16.7)	0 (0)	
Klavye/Mouse	0 (0)	0 (0)	
Tanısal ve Terapötik Lensler	1 (33.3)	0 (0)	
Göz Damla Şişeleri	1 (25)	0 (0)	

Kısaltmalar: PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

a:ki kare testi

Toplam PZR pozitifliğini değerlendirdiğimizde anlamlı fark saptanmıştır. (p=0.001) Hastalardan alınmış olan klinik örneklerde saptanan adenovirüs DNA varlığı, müdahale protokolünün dikkatli bir biçimde uygulanması sonucunda istatiksel olarak belirgin bir azalma sergilemiştir **(p=0.007)**.

Klinik ortamdaki rezervuar alanlardan ve temas yüzeylerinden toplanmış olan çevresel örnekler için de uygulanan stratejiler sonucunda izlenmiş olan düşüş istatiksel açıdan da anlamlı kabul edilmiştir **(p=0.049).**

Müdahale öncesi döneme baktığımızda PZR pozitifliği yüksek olan alanlar, doğrudan hasta teması içeren tanısal ve terapötik lensler, yarık lamba biyomikroskobu, applanasyon tonometresi gibi oftalmolojik ekipmanlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu ekipmanlarda PZR pozitifliklerinde azalma sağlanmış olsa da istatiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (p>0.05). Hasta ve personel temasının yoğun olduğu diğer alanlar klavye/mouse, kapı kolu, göz damla şişelerinde düşüş olmakla beraber istatiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05).

4.4. Cycle Threshold (Ct) Analizi

Çalışmada değerlendirilmiş olan adenovirüs DNA pozitifliği saptanan klinik numuneler ile çevresel yüzeylerden alınan örneklerin viral yoğunlukları, Cycle Threshold (Ct) değerleri üzerinde analiz edilmiştir ve bu değerlerin karşılaştırmalı istatiksel sonuçları Tablo 4.4.1 de sunulmuştur.

Tablo4.4.1: Pozitif Örneklerin Ct Değerleri Üzerinden Karşılaştırmalı Analizi

Örnek Grubu	**Grup 1**	**Grup 2**	**p**
	Ortanca (IQR)	**Ortanca (IQR)**	
Toplam örnekler	34.64 (33-35.88)	35.23 (34.57-35.74)	0.575[a]
Çevresel Örnekler	34.68 (33.58-36.21)	34.91 (34.43-35.40)	1.000
Hasta örnekleri	34.61 (32.75-35.63)	35.24 (35.01-35.46)	0.641

Kısaltmalar: Ct: Cycle Threshold

a:ki-kare testi

Tüm pozitif numunelere bakıldığında Ct değerleri açısından istatiksel açıdan anlamlı bir değer elde edilmemiştir (p>0.05). Hastalardan elde edilmiş olan klinik örneklerin Ct

değerleri incelendiğinde ortanca değerin müdahale sonrası grupta yükselmiş olduğu dikkat çekmiş olsa da istatiksel olarak fark kabul edilmemiştir ($p>0.05$). Çevresel yüzey ve yarı kritik aletlerden ulaşılan Ct değerleri ortanca ve 25.-75. persantil sonuçları üzerinde değerlendirilmiş istatiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Adenovirus PZR pozitifliğini öngören semptomlar multivariable lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Bu bağlamda epifora ve görme keskinliğinde azalma değerlendirilmiştir. Görme keskinliğindeki azalma adenovirüs PZR pozitifliğini ön görmede (aOR: 4.489, %95 CI 0.757-26.629, $p=0.098$) anlamlı saptanmamıştır. Ancak hastada epifora semptomu bulunması adenovirüs PZR pozitifliğini 10 kat artırmaktadır. (aOR: 10.077, %95 CI 1.096-92.617**, p=0.041**)

5.TARTIŞMA

Çalışmamızın temel amacı, hasta ve çevresel örnekler alarak adenovirüs viral DNA varlığını ve potansiyel nozokomiyal bulaş riskini araştırmaktır. Ayrıca ciddi görme kayıplarına ve iş gücünde aksamalara yol açabilen adenovirüs EKK'nın klinik ve çevresel kontaminasyonunun önlenmesinde standardize edilmiş bir enfeksiyon kontrol müdahalesinin etkinliğini moleküler olarak göstermektir.
Adenovirüsler, lipid zarfsız yapıları ve çevresel yüzeylerde uzun süre canlı kalmaları nedeniyle sağlık kuruluşu ilişkili salgınların en başta gelen etkenlerindendir.[3,18] Jhanji ve ark.[3] yapmış olduğu çalışmada bu virüsün cansız yüzeylerde ve özellikle de oftalmolojik ekipmanlarda 49 güne kadar canlı kalabildiğini bildirmişlerdir. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniğinde her yıl çok sayıda adenovirüs EKK görülmektedir. Genellikle salgın kış aylarında yoğunlaşmakta ve sağlık çalışanları arasında da iş gücü kaybına neden olmaktadır. Bu çalışma aktif bir adenoviral keratokonjonktivit salgını bildiriminin olmadığı bir dönemde (non-epidemik) temmuz ile aralık ayları arasında gerçekleştirilmiştir. Belirtilen dönemde bile çevresel örneklerde PZR pozitifliği saptanması dikkate değer bir sonuçtur. Sundaramurthy ve ark.[51] PZR'nin adenoviral konjonktivit tanısında duyarlılığı en yüksek yöntem olduğunu belirtmiştir.

Adenovirüs salgını şüphesiyle değerlendirilen olguların demografik özellikleri, klinik semptomları ve tedavi öyküleri ile polimeraz zincir reaksiyonu pozitifliği arasındaki ilişki irdelenmiştir. Adenovirüs şüpheli konjonktivit varlığında PZR pozitiflik oranları farklılık göstermektedir. Pinto ve ark.[56] Brezilya'da yürüttüğü çalışmada bu oran %59, Matsui ve ark.[30] Japonya'daki sürveyans çalışmasında ise %82.4 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda görece düşük pozitiflik oranı, klinik yanılgılar, örnek alınma zamanı (viral yükün azaldığı geç dönem başvurular) veya topikal anestezikler ve boyama için kullanılan floroseine bağlı olabilir. Martin ve ark.[12] hastaların yaş aralığının 1 ile 92 arasında değiştiğini belirtmiştir. Yapılan çalışmalarda sağlık çalışanları özellikle risk altında olduğu raporlanmıştır[54,62]. Bu çalışmadaki PZR (+) vakalarda sağlık çalışanları arasında anlamlı fark bulunmaması örneklem büyüklüğünün kısıtlılığından, poliklinik başvuru sürecinin aksamasından kaynaklı olabilir.

Çalışmamızda PZR + saptanan olgularda deksametazon damla reçete edilen vaka sayısı, anlamlı sonuçlandığı izlenmiştir. Bu durum viral pozitifliğin daha şiddetli klinik tablolar ile seyredebileceğinin dolaylı bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Uygulanmış multivariable lojistik regresyon analizi sonucunda epifora varlığının adenovirüs pozitifliğini 10 kat arttırdığı tespit edilmiştir. Afrasiabi ve ark.[64] 2023 yılındaki EKK salgının incelendiği çalışmada, adenovirüs PZR pozitifliği ile gözde sulanma ve ağrı arasında ilişki olduğu raporlanmıştır. Garcia-Zalisnak ve ark.[18] da hastalığın akut fazında göz yaşarmasının(epiforanın) baskın klinik özellik olduğunu vurgulamıştır.
PZR (+) vakalarda yabancı cisim hissi istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek görülmüştür. Marchenko ve ark.[68] akut dönemde yabancı cisim hissinin, viral replikasyonun epitelde yarattığı hasara sekonder gelişen bir semptom olduğunu ifade etmiştir. PZR pozitifliği ön görme amaçlı multivariable lojistik regresyon analizi ile de değerlendirilmiş ancak anlamlı sonuca ulaşılamamıştır.

Adenovirüs patogenezinde, viral replikasyonun konjonktival ve korneal epitelyal hücrelerde tetiklediği sitokin salınımı, primer inflamatuar yanıtın (foliküler reaksiyon) ve bölgesel lenfoid aktivasyonun (preaurikuler LAP) ana belirleyicisidir[66,67]. Adenoviral konjonktivit klasik bulguları arasında sayılan preaurikuler LAP, foliküler reaksiyon, subepitelyal infiltratlar ve psödomembran oluşumu açısından çalışmamızda klinik tanı almış ama PZR ile doğrulanamamış vakalarda anlamlı fark gözlenmemesi; Jhanji ve ark.[3] belirttiği üzere, adenoviral keratokonjonktivit tanısı sadece klinik bulgulara dayandırıldığında doğruluk oranı değişmekte olduğu ve bu durum PZR gibi moleküler yöntemlerin önemini artırmakta olduğu bilgisiyle örtüşmektedir. Aoki ve ark.[52] farklı serotiplerin farklı klinik fenotipler oluşturabileceğini belirtmiştir.

Çalışmamızda subepitelyal infiltrat oluşumu ve psödomembran oluşumundaki vakalarda istatiksel olarak anlamlı olmasa da düşüş mevcuttur. Lee ve ark.[9] subepitelyal infiltrat oluşumunun enfeksiyonun daha geç evrelerinde ortaya çıkan immünolojik bir yanıt olduğunu ve virüs tipine(özellikle tip D) bağlı olarak uzun süre kalıcı olabileceğini vurgulamışlardır. Subepitelyal infiltrat oluşumu, HMGB (High Mobility Group Box) 1 gibi alarminlerin salınımı ve lökosit infiltrasyonu ile karakterizedir[38]. Ayrıca subepitelyal infiltrat oluşumu Pinto ve ark.[56] yaptığı çalışmada PZR ile doğrulanmış adenoviral

keratokonjonktivit vakalarında %13.93 olarak sonuçlanmıştır. Bizim çalışmamızda da müdahale öncesi dönemde %15.3 müdahale sonrası dönemde %3.7 olarak sonuçlanmıştır. Müdahale sonrası dönemde hem subepitelyal infiltrat hem de psödomembran oluşumunda izlenmiş olan belirgin azalma uygulanan eğitim ve dezenfeksiyon stratejisinin hastalığın daha agresif formlarına ilerleme riskini sınırladığını düşündürmektedir.
Fotofobi, genellikle korneal tutulumun ve oküler yüzey hassasiyetinin bir göstergesidir.[66] Klinik vakalarda görme keskinliği, fotofobideki azalma ve yabancı cisim hissi şikayetlerinde izlenen sayısal regresyonun istatiksel açıdan anlamlı olmaması; enfeksiyonun şiddetinden ziyade hastaların polikliniğe başvuru sürelerindeki farklılıktan kaynaklanmış olabilir.

2024-2025 yıllarının aynı dönemleri kıyaslandığında göz hastalıkları polikliniğe başvuran hastalardaki EKK prevalansının %5.08 den %1.93 e gerilediği ve bu düşüşün de istatiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Literatürde EKK vakalarının mevsimsel eğilimler ve çevresel faktörlerle ilişkili olabileceği belirtilmektedir[74]. Çalışmamızda benzer iklim koşulları arasındaki dönem şartları içinde sağlanan bu anlamlı düşüş; uygulanan enfeksiyon kontrol müdahalesinin çok etkili olduğunu göstermektedir. Nitekim uygulanan müdahale ile toplam PZR pozitiflik oran %36.4'ten %7.3 e gerileyerek yaklaşık 5 katlık bir azalma göstermiştir. Bu sonuç enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasının nozokomiyal yayılım zincirini kırmadaki kritik rolünü doğrulamaktadır.

Literatürde EKK salgınları üzerine yapılmış çalışmalara baktığımızda, agresif enfeksiyon kontrol önlemlerinin bulaş zincirini kırmadaki önemini vurgulamaktadır. Martin ve ark.[12] yaptığı çalışmada uyguladıkları hijyen protokolü ile temel üreme sayısını (R_0) 2.2 kat azalttıklarını ve salgını önlediklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, poliklinik genelinde vaka sayısının yaklaşık 2.6 kat; moleküler düzeyde kontaminasyonun ise yaklaşık 5 kat azalmasıyla literatürdeki başarılı müdahale örneklerini desteklemektedir. Uyguladığımız enfeksiyon kontrol önlemleri sayesinde, salgının dinamik yayılımını gösteren efektif üreme katsayısını (R_t) baskıladığımızdan söz edebiliriz. Benzer şekilde, Gottsch ve ark.[24] tarafında yürütülmüş olan bir çalışmada, enfeksiyon kontrol prosedürlerinin titizlikle uygulanmasının kurumsal salgın sayısını ve etkilenen hasta oranını istatiksel olarak anlamlı düzeyde düşürdüğü gösterilmiştir.

Sağlık personelinin elleri, nozokomiyal adenovirüs bulaşında en kritik hareketli rezervuardır. Boyce ve ark.[17] tarafından yayınlanmış rehberler, alkol bazlı dezenfektanların patojenlere karşı etkili olduğunu göstermektedir. Ancak alkol bazlı dezenfektanların yarı kritik malzemelerdeki etkinliğinin standart temizlik protokollerine bağlı olduğu ve adenovirüs tiplerine göre değişkenlik gösterebileceği bildirilmiştir. [25,75] Literatürde etanol ve izopropanol bazlı el antiseptiklerinin adenovirüslere karşı etkinliğinin sınırlı olduğu ve virüs inaktivasyonunu sağlamak için uzun temas sürelerine ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir.[92,93] Çalışmamız kapsamında eğitimlerde sadece alkol bazlı ovalama yerine, su ve sabun ile en az 20 saniyelik mekanik yıkama prosedürünün standart olması gerektiği vurgulanmıştır. Müdahale sonrası dönemde istatiksel açıdan anlamlı sonuçlanmamış olsa da personel temasının yoğun olduğu çevresel yüzeylerdeki pozitiflik oranın sıfırlanması ve toplamda gözlenmiş olan istatiksel açıdan anlamlı izlenmiş PZR pozitifliğinin azalması bu doğrultuda değerlendirilebilir.

Çalışmamızda güçlü oksidasyon kapasitesine sahip hem zarflı hem zarfsız virüslere karşı etkinliği bilinen 200 ppm klor dioksit bazlı dezenfektan uygulanmıştır. Sanekata ve ark.[90] klorin dioksit ,insan adenovirüslerine karşı aktivitesini değerlendirmiş ve sodyum hipoklorite kıyasla daha güvenli ve daha etkili bir alternatif olduğunu saptamıştır. Totaro ve ark.[91] klor dioksitin solunum yolu ve enterik virüslerin eliminasyonunda son derece hızlı ve etkili olduğunu; 0.2 -1.0 mg/L arasındaki düşük konsantrasyonda bile adenovirüsü %99 oranında azalttığını rapor etmiştir. Yang ve ark.[92] tarafından yürütülmüş moleküler düzeydeki çalışmada, viral kapsid proteinlerine oksidatif hasar oluşturarak adenoviral amplifikasyonu baskıladığı gösterilmiştir. Thurston-Enriquez ve ark.[27] adenovirüs 40 serotipinin inaktivasyonu için gereken konsantrasyon-temas süresi değerini belirlemiş ve düşük dozlarda bile yüksek etkinlik gösterdiğini belirtmişlerdir. Tarka ve ark.[83] klor dioksitin yüzey aktif maddeler ile kombinasyonunu adenovirüs üzerinde etkinliğini arttırdığını saptamıştır. Çalışmamızda yarı kritik ekipmanlar ve çevresel rezervuar alanlarda kontaminasyon oranındaki azalma, bu dezenfektanın etkinliğini destekler bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Alsaleh ve ark.[84] yüksek değerlerine sahip numuneler için, yöntemsel hassasiyetin eser miktardaki genetik materyali dahi yakalayabildiğini, ancak bu düzeydeki viral varlığın her zaman aktif ve enfeksiyöz bir viral replikasyon ile ilişkili olamayabileceğini

belirtmişlerdir. Tarka ve ark.[83] ile Thurston-Enriquez ve ark.[27] çalışmaları göstermektedir ki kullanılan klor dioksit bazlı dezenfektanlar inakvitasyonu sağladıklarında genomu hemen yok edemeyebilirler. Müdahale sonrası dönemde çevresel örneklerdeki pozitiflik oranında kaydedilen düşüş, klor dioksit molekülünün sık temas edilen kritik yüzeylerde kullanımının önemini vurgulayan Tofanelli ve ark.[93] çalışmasıyla uyumluluk göstermektedir.

Ayrıca qPZR yönteminin cansız yüzeylerde inaktive olmuş virüslere ait DNA kalıntılarını da saptayabildiği göz önüne alındığında; müdahale sonrası saptanan düşük yoğunluklu pozitifliklerin, dezenfektan etkisiyle parçalanmış ancak henüz mekanik olarak ortamdan uzaklaşmamış viral fragmentler olabileceği değerlendirilmektedir.[94] Aydın ve ark.[88] tarafından rapor edilen benzer bir moleküler değerlendirmede de, enfeksiyon kontrol müdahalesinin temel başarısının her bir numunedeki viral yükü kantitatif olarak azaltmaktan ziyade, kontamine alanların/vakaların sayısını en düşük seviyede tutarak yayılım zincirinin kırılması olarak vurgulanmıştır.

Çalışmamızda her iki gruptaki hastaların tamamına yakınında moksifloksasin ve izotonik damla kullanımı standart tedavi rejimi olarak uygulanmış ve gruplar arasında bu ilaçların reçete edilme oranları açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. EKK tedavisinde antibiyotiklerin doğrudan bir etkisi olmamasına rağmen ikincil bakteriyel enfeksiyonları önlemek için sıkça tercih edilmektedirler. Garcia-Zalisnak ve ark.[18] topikal antibiyotiklerin sadece bakteriyel koenfeksiyon şüphesi durumunda endike olduğunu belirtmiştir. İnflamasyon kontrolü ve psödomembran oluşumunu engellemek amacıyla kullanılan deksametazon damla kullanımında iki grup arasında sayısal düşüş gösterse de istatiksel açıdan anlamlı olmamıştır. Literatüre baktığımızda da steroid damla kullanımı tartışmalı bir konudur; Rajaiya ve ark.[66] steroidlerin korneal infiltratları baskılamada etkili olduğunu ancak görmeyi tehdit eden yan etkilere ve viral replikasyonun uzamasına yol açabileceğini vurgulamıştır. Kovalyuk ve ark.[95] ise povidon iyot ve deksametazon kombinasyonunun iyileşme sürecini hızlandırdığını rapor etmiştir. Çalışmamızda müdahale sonrası grupta steroid ihtiyacının azalması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin bir sonucu olarak yorumlanabilse de tartışmaya açıktır.

Müdahale protokolü sonrasında hastalardan alınan klinik örneklerdeki PZR pozitifliğinin %55 den %10 istatiksel olarak da anlamlı gerilemesi; eş zamanlı olarak çevresel yüzeylerdeki kontaminasyonun da %25.7 den %5.7 ye olan anlamlı düşüşü; klinik vaka azalışı ile çevresel dekontaminasyon arasında bir korelasyon olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgu, klinik ortamdaki cansız yüzeylerin virüs için bir rezervuar görevi gördüğünü ve bu alanlardaki viral eliminasyonun doğrudan klinik başarıyı getirdiğini kanıtlamaktadır.[78,89] Kuo ve ark.[8] tarafından yapılmış çalışmada, sağlık çalışanları ve poliklinik ortamında PZR tabanlı izleme algoritmalarının adenoviral bulaşı önlemedeki kritik rolü vurgulanmıştır.

Lokalizasyon bazlı analizler incelendiğinde; müdahale öncesi en yüksek kontaminasyonun %42.9 ile applanasyon tonometrisinde ve %30 ile yarık lamba biyomikroskobunda olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda müdahale sonrası bu ekipmanlardaki pozitiflik oranlarında gözlenmiş olan azalma istatiksel açıdan anlamlı sonuçlanmamış olsa da literatüre baktığımızda da tonometreler EKK geçişinde primer suçlu olarak gösterilmektedir. Oyong ve ark.[49] ile Berg ve ark.[21] yapmış oldukları çalışmalarda tonometrelerdeki yetersiz dezenfeksiyonun salgınlara zemin hazırladığını vurgulamışlardır. Ragan ve ark.[77] çalışması Goldmann applanasyon tonometrelerinin dezenfeksiyonundaki yetersizliğin nozokomiyal yayılım riskini arttırdığını göstermiştir. Bu çalışmamızda müdahale sonrası dönemde tonometre kontaminasyonunun %14.3 e inmesi ve tanısal teröpatik lensler de oranın sıfıra indirilmesi yapılan müdahalenin yüksek temaslı yüzeylerdeki başarısını göstermektedir. Bu veriler, Sartor ve ark.[53] ile Sammons ve ark.[15] tarafından rapor edilmiş olan, ekipman temizliğinin nozokomiyal adenovirüs yayılımını durdurmadaki 'kritik önemi' ile uyum içerisinde olduğunu göstermektedir. Yine çok dozlu göz damla şişeleri de Uchio ve ark.[16] tarafından PZR ile gösterilmiş bulaş kaynağı riski taşımaktadır. Salgın yönetiminde tek kullanımlık göz damlarına geçilmesinin de büyük önemi olduğu belirtilmiştir.

Müdahale protokolünün klinik iş akışı ve personel sağlığı üzerindeki etkisi de literatürde kritik bir başarı etmeni olarak kabul edilmiştir. Kuo ve Gower[56] yapmış oldukları çalışmada, adenoviral konjonktivit bulaşını önlemeye yönelik yapılandırılmış politikaların sağlık merkezlerinde ciddi maliyet tasarrufu sağladığını ve iş gücü kaybını minimize ettiğini bildirmişlerdir. Çalışma grubumuzda %17.5 oranında sağlık çalışanı bulunması,

personelin mesleki maruziyet riskini ve klinik içi bulaş zincirinin personel sağlığını da kapsayacak şekilde kontrol altına alınmasının önemini desteklemektedir.

Bu çalışmanın moleküler analiz fazında, adenovirüs DNA pozitifliği saptanan numunelerin viral yük yoğunluğu Ct değerleri üzerinden kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Ct değerleri ile örnekteki viral genom kopyası arasında ters yönlü logaritmik ilişki bulunmaktadır[44,96] Bulgular, müdahale öncesi genel ortanca Ct değerinin 34.64 olduğunu takibinde müdahale sonrası dönemde ise bu değerin sayısal olarak yükselerek 35.23 seviyesine ulaştığını başka bir deyişle göreceli de olsa viral yükte azalma olduğunu göstermektedir. Fakat yapılan non-parametrik karşılaştırılmalı analiz sonucunda; iki dönem arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadığı saptanmıştır.

Işık ve ark.[23] tarafından yürütülmüş çalışmada, yüksek viral yükün (düşük Ct değerlerinin) korneal komplikasyonlar ve preaurikuler lenfadenopati gibi klinik tablolar ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda müdahale sonrası dönemdeki Ct değerinin artışıyla paralel olarak preaurikuler LAP görülme sıklığındaki azalma bu durumu desteklemektedir. Enfeksiyon kontrol müdahalesi sonrasında sadece viral prevalansta değil, aynı zamanda hastalığın inflamatuar şiddetini yansıtan spesifik klinik bulgularda da anlamlı izlenmemiş olsa da azalmalar görülmesi uygulanan stratejinin klinik tablo şiddeti üzerindeki etkisini hakkında fikir verebilir.

5.2 Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Güçlü Yanları

Bu çalışma, bir üniversite hastanesi bünyesinde uygulanmış olan enfeksiyon kontrol müdahalesinin etkinliğini nesnel verilerle ortaya koymuş olsa da elde edilen bulguların yorumlanmasında dikkate alınması gereken bazı yöntemsel kısıtlılıklar mevcuttur.
Birincil kısıtlılık, çalışmanın örneklem boyutunun ve süresinin sınırlarıdır.
İkincil olarak, bu çalışmada adenovirüs DNA varlığının saptanmasında altın standart olan qPZR yöntemi kullanılmıştır; ancak bu yöntem biyolojik bir kısıtlılık olarak canlı enfeksiyöz virüs ile inaktive olmuş viral genom parçacıklarını ayırt edememektedir. Müdahale sonrası saptanan düşük düzeydeki pozitifliklerin klinik olarak ne derecede

bulaştırıcı olduğu sorusunun yanıtlanması için viral kültür çalışmaları gibi ek metodolojileri ihtiyaç duyulmaktadır.
Başka bir kısıtlılık ise, saptanan adenovirüs spesifik serotiplerinin belirlenememiş olmasıdır. Literatürde İsmail ve ark.[5] ve Lee ve ark.[9] çalışmaları özellikle HadV-D8, D37 ve D64 gibi genotiplerin daha şiddetli klinik seyir ve yüksek komplikasyon riski ile ilişkili oldukları bildirilmiştir. Çalışmamızda genotipleme yapılamamış olması, saptanan klinik semptom azalışının spesifik bir virüs alt tipine veya doğrudan müdahalenin kendisine mi bağlı olduğu konusundaki ayrımı sınırlamıştır. Çalışmada yer alan hasta sayısının sınırlı olması klinik bulgular ve semptomlardaki değişimlerin istatiksel açıdan anlamlı olmamasına sebep olmuş olabilir. Tek merkezli bir çalışma olması elde edilmiş sonuçları kısıtlayıcı bir faktör olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızın güçlü yanları ise poliklinik genelinde saptanan dramatik prevalans azalışı kullanılan müdahale protokolünün bir başarı sergilediğini göstermiştir. Tanı ve çevresel izlem süreçlerinde klinik muayene ile gerçek zamanlı PZR yönteminin kullanılması, sonuçların doğruluğunu ve hassasiyetini arttırmıştır. Migita ve ark.[60] PZR tanı yönteminin geleneksel yöntemlere kıyasla çok daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu belirtmiştir. Müdahale protokolünde alkol bazlı dezenfektanlar yerine klorin dioksit gibi dezenfektanların etkisinin değerlendirilmesi literatürdeki yeni nesil enfeksiyon kontrol stratejilerine[91,92] katkı sunmaktadır. Prevalans verileri, demografik özellikler, klinik ve moleküler bulgular epidemik olmayan bir dönemde analiz edilmiştir.

6.SONUÇ VE ÖNERILER

Bu çalışma, oftalmoloji kliniklerinde epidemik olmayan (sessiz) dönemlerde dahi adenoviral keratokonjoktivitin (EKK) yayılım riskinin ve çevresel kontaminasyonun yüksek olduğunu, ancak standardize edilmiş bir enfeksiyon kontrol müdahalesinin bu tabloyu belirgin şekilde iyileştiğini kanıtlamıştır.

Uygulanan müdahale protokolü ile poliklinik genelindeki EKK prevalansı dramatik şekilde azalmıştır. Klinik ve çevresel örneklerdeki PZR pozitiflik oranlarındaki azalma, klinik düzey ile moleküler düzeyde de nozokomiyal bulaş zincirinin baskılandığını göstermiştir. Applanasyon tonometreleri, biyomikroskoplar, çok kullanımlı göz damlaları ve tanısal teröpatik lensler gibi yarı kritik aletler ve yüksek temaslı yüzeylerdeki kontaminasyonun müdahale sonrası düzeyde anlamlı temizlenmesi; çevresel dekontaminasyonun klinik başarı için vazgeçilmez bir parametre olduğunu ortaya koymuştur.

Sonuç olarak adenovirüslerin cansız yüzeylerdeki yüksek direnci ve düşük enfeksiyöz dozu göz önüne alındığında, oftalmoloji kliniklerinde bu çalışmada uygulanan enfeksiyon kontrol prosedürlerinin sadece salgın dönemlerinde değil, rutin klinik işleyişte bir standart uygulama prosedürü olarak benimsenmesinin hem hasta güvenliği hem de sağlık çalışanlarının mesleki sağlığının korumak açısından zaruri olduğunu ortaya koymuştur.

8.KAYNAKLAR

1. Gu J, Su Q qing, Zuo T ting, Chen Y bin. Adenovirus diseases: a systematic review and meta-analysis of 228 case reports. Infection. Şubat 2021;49(1):1-13.

2. Shieh WJ. Human adenovirus infections in pediatric population - An update on clinico–pathologic correlation. Biomed J. Şubat 2022;45(1):38-49.

3. Jhanji V, Chan TCY, Li EYM, Agarwal K, Vajpayee RB. Adenoviral keratoconjunctivitis. Surv Ophthalmol. Eylül 2015;60(5):435-43.

4. Gonzalez G, Yawata N, Aoki K, Kitaichi N. Challenges in management of epidemic keratoconjunctivitis with emerging recombinant human adenoviruses. J Clin Virol. Mart 2019;112:1-9.

5. Ismail AM, Zhou X, Dyer DW, Seto D, Rajaiya J, Chodosh J. Genomic foundations of evolution and ocular pathogenesis in human adenovirus species D. FEBS Lett. Aralık 2019;593(24):3583-608.

6. Ismail AM, Lee JS, Lee JY, Singh G, Dyer DW, Seto D, vd. Adenoviromics: Mining the Human Adenovirus Species D Genome. Front Microbiol. 11 Eylül 2018;9:2178.

7. Rajaiya J, Saha A, Ismail AM, Zhou X, Su T, Chodosh J. Adenovirus and the Cornea: More Than Meets the Eye. Viruses. 13 Şubat 2021;13(2):293.

8. Kuo IC, Espinosa C, Forman M, Valsamakis A. A Polymerase Chain Reaction–Based Algorithm to Detect and Prevent Transmission of Adenoviral Conjunctivitis in Hospital Employees. Am J Ophthalmol. Mart 2016;163:38-44.

9. Lee CS, Lee AY, Akileswaran L, Stroman D, Najafi-Tagol K, Kleiboeker S, vd. Determinants of Outcomes of Adenoviral Keratoconjunctivitis. Ophthalmology. Eylül 2018;125(9):1344-53.

10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Adenovirus-associated epidemic keratoconjunctivitis outbreaks--four states, 2008-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 16 Ağustos 2013;62(32):637-41.

11. Muller MP, Siddiqui N, Ivancic R, Wong D. Adenovirus-related epidemic keratoconjunctivitis outbreak at a hospital-affiliated ophthalmology clinic. Am J Infect Control. Mayıs 2018;46(5):581-3.

12. Martin C, Löw U, Quintin A, Schießl G, Gärtner B, Heim A, vd. Epidemic keratoconjunctivitis: efficacy of outbreak management. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. Ocak 2022;260(1):173-80.

13. Montessori V, Scharf S, Holland S, Werker DH, Roberts FJ, Bryce E. Epidemic keratoconjunctivitis outbreak at a tertiary referral eye care clinic. Am J Infect Control. Ağustos 1998;26(4):399-405.

14. Adhikary AK, Banik U. Human adenovirus type 8: The major agent of epidemic keratoconjunctivitis (EKC). J Clin Virol. Aralık 2014;61(4):477-86.

15. Sammons JS, Graf EH, Townsend S, Hoegg CL, Smathers SA, Coffin SE, vd. Outbreak of Adenovirus in a Neonatal Intensive Care Unit: Critical Importance of Equipment Cleaning During Inpatient Ophthalmologic Examinations. Ophthalmology. Ocak 2019;126(1):137-43.

16. Uchio E, Ishiko H, Aoki K, Ohno S. Adenovirus detected by polymerase chain reaction in multidose eyedrop bottles used by patients with adenoviral keratoconjunctivitis. Am J Ophthalmol. Ekim 2002;134(4):618-9.

17. Boyce JM, Pittet D, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep. 25 Ekim 2002;51(RR-16):1-45, quiz CE1-4.

18. Garcia-Zalisnak D, Rapuano C, Sheppard JD, Davis AR. Adenovirus Ocular Infections: Prevalence, Pathology, Pitfalls, and Practical Pointers. Eye Contact Lens Sci Clin Pract. Eylül 2018;44(1):S1-7.

19. Das AV, Basu S. Epidemic Keratoconjunctivitis in India: Trend Analysis and Implications for Viral Outbreaks. Indian J Ophthalmol. Mayıs 2020;68(5):732-6.

20. Toovey OTR, Kulkarni P, David J, Patel A, Lai FY, Burns J, vd. An outbreak of adenovirus D8 keratoconjunctivitis in Leicester, United Kingdom, from March to August 2019. J Med Virol. Haziran 2021;93(6):3969-73.

21. Berg R, Ringström CB. Adenovirus type 8-associated follicular conjunctivitis and keratoconjunctivitis in patients subjected to tonometry. I. Virological findings. Scand J Infect Dis. 1969;1(3):153-60.

22. Hysmith ND, Tanner MR, Arnold SR, Buckingham SC, Patel AR, Dhanireddy R, vd. Use of real-time semiquantitative PCR data in management of a neonatal intensive care unit adenovirus outbreak. Infect Control Hosp Epidemiol. Eylül 2018;39(9):1074-9.

23. Isik P, Harbiyeli II, Ozturk G, Erdem E, Yagmur M, Yarkin F. The Relationship between Clinical Findings and Viral Load in Adenoviral Keratoconjunctivitis. Jpn J Infect Dis. 30 Kasım 2022;75(6):592-6.

24. Gottsch JD. Surveillance and control of epidemic keratoconjunctivitis. Trans Am Ophthalmol Soc. 1996;94:539-87.

25. Kampf G. Efficacy of ethanol in hand hygiene against adenoviruses. Am J Infect Control. Kasım 2016;44(11):1429.

26. Hashizume M, Aoki K, Ohno S, Kitaichi N, Yawata N, Gonzalez G, vd. Disinfectant potential in inactivation of epidemic keratoconjunctivitis-related adenoviruses by potassium peroxymonosulfate. Eur J Ophthalmol. Mart 2021;31(2):379-84.

27. Thurston-Enriquez JA, Haas CN, Jacangelo J, Gerba CP. Inactivation of Enteric Adenovirus and Feline Calicivirus by Chlorine Dioxide. Appl Environ Microbiol. Haziran 2005;71(6):3100-5.

28. Shewale JG, Gelhaus HC, Ratcliff JL, Hernandez-Kapila YL. In vitro antiviral activity of stabilized chlorine dioxide containing oral care products. Oral Dis. Nisan 2023;29(3):1333-40.

29. Kaneko H, Hanaoka N, Konagaya M, Kobayashi M, Nakagawa H, Hatano H, vd. Five Cases of Epidemic Keratoconjunctivitis Due to Human Adenovirus Type 85 in Fukushima, Japan. Jpn J Infect Dis. 31 Temmuz 2020;73(4):316-9.

30. Matsui K, Saha S, Saitoh M, Mizuki N, Itoh N, Okada E, vd. Isolation and identification of adenovirus from conjunctival scrapings over a two-year period (between 2001 and 2003) in Yokohama, Japan. J Med Virol. Şubat 2007;79(2):200-5.

31. Tezcan Ülger S, Bekçï A, Yilmaz A, Aslan G. Detection and Molecular Characterization of Human Adenoviruses from Acute Conjunctivitis Cases. Mikrobiyol Bul. 15 Temmuz 2019;53(3):297-307.

32. Kaneko H, Hanaoka N, Konagaya M, Tsukahara-Kawamura T, Kobayashi M, Nakagawa H, vd. Conjunctivitis Due to the Human Adenovirus Type 2 Variant Identified during Epidemic Keratoconjunctivitis Surveillance in Japan. Jpn J Infect Dis. 2019;72(5):353-5.

33. Zhang L, Zhao N, Sha J, Wang C, Jin X, Amer S, vd. Virology and epidemiology analyses of global adenovirus-associated conjunctivitis outbreaks, 1953–2013. Epidemiol Infect. Haziran 2016;144(8):1661-72.

34. Jonas RA, Ung L, Rajaiya J, Chodosh J. Mystery eye: Human adenovirus and the enigma of epidemic keratoconjunctivitis. Prog Retin Eye Res. Mayıs 2020;76:100826.

35. Lee JS, Mukherjee S, Lee JY, Saha A, Chodosh J, Painter DF, vd. Entry of Epidemic Keratoconjunctivitis-Associated Human Adenovirus Type 37 in Human Corneal Epithelial Cells. Investig Opthalmology Vis Sci. 27 Ağustos 2020;61(10):50.

36. Ismail AM, Lee JS, Dyer DW, Seto D, Rajaiya J, Chodosh J. Selection Pressure in the Human Adenovirus Fiber Knob Drives Cell Specificity in Epidemic Keratoconjunctivitis. Banks L, editör. J Virol. Kasım 2016;90(21):9598-607.

37. Zhou X, Robinson CM, Rajaiya J, Dehghan S, Seto D, Jones MS, vd. Analysis of Human Adenovirus Type 19 Associated with Epidemic Keratoconjunctivitis and its Reclassification as Adenovirus Type 64. Investig Opthalmology Vis Sci. 14 Mayıs 2012;53(6):2804.

38. Saha A, Islam MM, Kumar R, Ismail AM, Garcia E, Gullapali RR, vd. Virus and cell specific HMGB1 secretion and subepithelial infiltrate formation in adenovirus keratitis. Neumann DM, editör. PLOS Pathog. 14 Mayıs 2025;21(5):e1013184.

39. Baker AT, Mundy RM, Davies JA, Rizkallah PJ, Parker AL. Human adenovirus type 26 uses sialic acid–bearing glycans as a primary cell entry receptor. Sci Adv. 06 Eylül 2019;5(9):eaax3567.

40. Robinson CM, Rajaiya J, Zhou X, Singh G, Dyer DW, Chodosh J. The E3 CR1-gamma gene in human adenoviruses associated with epidemic keratoconjunctivitis. Virus Res. Eylül 2011;160(1-2):120-7.

41. Kaneko H, Aoki K, Ohno S, Ishiko H, Fujimoto T, Kikuchi M, vd. Complete Genome Analysis of a Novel Intertypic Recombinant Human Adenovirus

Causing Epidemic Keratoconjunctivitis in Japan. J Clin Microbiol. Şubat 2011;49(2):484-90.

42. Robinson CM, Shariati F, Gillaspy AF, Dyer DW, Chodosh J. Genomic and bioinformatics analysis of human adenovirus type 37: New insights into corneal tropism. BMC Genomics. Aralık 2008;9(1):213.

43. Fedaoui N, Ayed NB, Yahia AB, Hammami W, Touzi H, Triki H. Genetic variability of human adenovirus type 8 causing epidemic and sporadic cases of keratoconjunctivitis. Arch Virol. Haziran 2016;161(6):1469-76.

44. Buckwalter SP, Teo R, Espy MJ, Sloan LM, Smith TF, Pritt BS. Real-Time Qualitative PCR for 57 Human Adenovirus Types from Multiple Specimen Sources. J Clin Microbiol. Mart 2012;50(3):766-71.

45. Philomenadin FS, Singh MP, Shastri J, Phukan AC, Nagarajan M, Kaliaperumal S, vd. Whole genome analysis of Human Mastadenovirus D causing Keratoconjunctivitis in India - A multicentre study. J Infect Dev Ctries. 31 Mart 2024;18(03):450-7.

46. Seo JW, Lee SK, Hong IH, Choi SH, Lee JY, Kim HS, vd. Molecular Epidemiology of Adenoviral Keratoconjunctivitis in Korea. Ann Lab Med. 01 Kasım 2022;42(6):683-7.

47. Fujimoto T, Matsushima Y, Shimizu H, Ishimaru Y, Kano A, Nakajima E, vd. A Molecular Epidemiologic Study of Human Adenovirus Type 8 Isolates Causing Epidemic Keratoconjunctivitis in Kawasaki City, Japan in 2011. Jpn J Infect Dis. 2012;65(3):260-3.

48. Esparcia Rodríguez Ó, Gómez Martínez A, Martínez Nieto MJ, Salmerón Cifuentes MS, Rodolfo Saavedra R, de la Cruz de Julián I. [Outbreak of epidemic keratoconjunctivitis caused by human adenovirus serotype 8 in a nursing home.]. Rev Esp Salud Publica. 08 Eylül 2020;94:e202009100.

49. OYong K, Killerby M, Pan CY, Huynh T, Green NM, Wadford DA, vd. Outbreak of Epidemic Keratoconjunctivitis Caused by Human Adenovirus Type D53 in an Eye Care Clinic - Los Angeles County, 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 07 Aralık 2018;67(48):1347-9.

50. Aydamirov AS, Harbiyeli II, Ozturk G, Yarkin F, Erdem E, Yagmur M. In Vitro efficacy of cyclosporine a and various antiseptics and antiviral drugs on adenovirus

genotype 8, a common cause of epidemic keratoconjunctivitis. Int Ophthalmol. 08 Kasım 2022;43(5):1701-10.

51. Sundaramurthy R, Dhodapkar R, Kaliaperumal S, Harish BN. Investigational approach to adenoviral conjunctivitis: comparison of three diagnostic tests using a Bayesian latent class model. J Infect Dev Ctries. 31 Ocak 2018;12(01):043-51.

52. Aoki K, Gonzalez G, Hinokuma R, Yawata N, Tsutsumi M, Ohno S, vd. Assessment of clinical signs associated with adenoviral epidemic keratoconjunctivitis cases in southern Japan between 2011 and 2014. Diagn Microbiol Infect Dis. Aralık 2019;95(4):114885.

53. Sartor C, Ligi I, Petit PR, Grandvuillemin I, Zandotti C, Nougairede A, vd. Outbreak of adenovirus D8 in a neonatal intensive care unit involving multiple simultaneous transmission pathways. J Hosp Infect. Ekim 2023;140:54-61.

54. Melendez CP, Florentino MM, Martinez IL, Lopez HM. Outbreak of epidemic keratoconjunctivitis caused by adenovirus in medical residents. Mol Vis. 2009;15:557-62.

55. Uchio E, Inoue H, Kadonosono K. Anti-adenoviral Effects of Human Cationic Antimicrobial Protein-18/LL-37, an Antimicrobial Peptide, by Quantitative Polymerase Chain Reaction. Korean J Ophthalmol. 2013;27(3):199.

56. Pinto RDP, Lira RPC, Arieta CEL, Castro RS de, Bonon SHA. The prevalence of adenoviral conjunctivitis at the Clinical Hospital of the State University of Campinas, Brazil. Clin Sao Paulo Braz. Kasım 2015;70(11):748-50.

57. Labib BA, Minhas BK, Chigbu DI. Management of Adenoviral Keratoconjunctivitis: Challenges and Solutions. Clin Ophthalmol. Mart 2020;Volume 14:837-52.

58. Moore C, Gatica L, Jones T, Matthews P, Watkins J, Tyson L, vd. Collect, boil and amplify – A simple approach for the detection of three common viruses associated with epidemic keratoconjunctivitis, conjunctivitis and dendritic ulcers. J Virol Methods. Nisan 2013;189(1):238-41.

59. Chang CH, Sheu MM, Lin KH, Chen CW. Hemorrhagic Viral Keratoconjunctivitis in Taiwan Caused by Adenovirus Types 19 and 37: Applicability of Polymerase Chain Reaction–Restriction Fragment Length Polymorphism in Detecting Adenovirus Genotypes. Cornea. Nisan 2001;20(3):295-300.

60. Migita H, Ueno T, Tsukahara-Kawamura T, Saeki Y, Hanaoka N, Fujimoto T, vd. Evaluation of adenovirus amplified detection of immunochromatographic test using tears including conjunctival exudate in patients with adenoviral keratoconjunctivitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. Nisan 2019;257(4):815-20.

61. Kuo IC, Gower EW. Cost Savings From a Policy to Diagnose and Prevent Transmission of Adenoviral Conjunctivitis in Employees of a Large Academic Medical Center. JAMA Ophthalmol. 01 Mayıs 2021;139(5):518.

62. Henquell C, Bœuf B, Mirand A, Bacher C, Traore O, Déchelotte P, vd. Fatal adenovirus infection in a neonate and transmission to health-care workers. J Clin Virol. Ağustos 2009;45(4):345-8.

63. Houldcroft CJ, Beale MA, Sayeed MA, Qadri F, Dougan G, Mutreja A. Identification of novel adenovirus genotype 90 in children from Bangladesh. Microb Genomics. Ekim 2018;4(10):e000221.

64. Afrasiabi V, Ghojoghi R, Hosseini SY, Sarvari J, Nekooei F, Joharinia N, vd. The molecular epidemiology, genotyping, and clinical manifestation of prevalent adenovirus infection during the epidemic keratoconjunctivitis, South of Iran. Eur J Med Res. 02 Mart 2023;28(1):108.

65. Uemura T, Migita H, Ueno T, Tsukahara-Kawamura T, Saeki Y, Fujimoto T, vd. Clinical and virological analysis of epidemic keratoconjunctivitis caused by adenovirus type 54 in a regional ophthalmic clinic in Kyushu, Japan. Clin Ophthalmol. Mart 2018;Volume 12:511-7.

66. Rajaiya J, Saha A, Zhou X, Chodosh J. Human Adenovirus Species D Interactions with Corneal Stromal Cells. Viruses. 14 Aralık 2021;13(12):2505.

67. Pennington MR, Saha A, Painter DF, Gavazzi C, Ismail AM, Zhou X, vd. Disparate Entry of Adenoviruses Dictates Differential Innate Immune Responses on the Ocular Surface. Microorganisms. 13 Eylül 2019;7(9):351.

68. Marchenko NR, Makarova MA, Budnikova EA. Diagnosis and treatment of adenoviral keratoconjunctivitis. Vestn Oftalmol. 2022;138(5):203.

69. Yabiku ST, Yabiku MM, Bottós KM, Araújo AL, Freitas DD, Belfort Jr. R. Uso de ganciclovir 0,15% gel para tratamento de ceratoconjuntivite adenoviral. Arq Bras Oftalmol. Aralık 2011;74(6):417-21.

70. Sahin Vural G, Barut Selver O, Veral A, Palamar M. Multi-parametric evaluation of ocular surface disorders during healing process of viral conjunctivitis. Int Ophthalmol. Mayıs 2022;42(5):1419-25.

71. Makateb A, Soleymanzadeh M, Soleiman-Meigooni S, Asgari A, Etemadi MR, Mafi AR, vd. Comparison between the Efficacy and Tolerability of Polyvinylpyrrolidone-Iodine Eye Drops 0.6% and 1% in Adenoviral Keratoconjunctivitis: A Randomized Clinical Trial. J Curr Ophthalmol. 2023;35(4):337-44.

72. Matsuura K, Terasaka Y, Miyazaki D, Shimizu Y, Inoue Y. Comparative study of topical regimen for adenoviral kearoconjunctivitis by 0.1% fluorometholone with and without polyvinyl alcohol iodine. Jpn J Ophthalmol. Ocak 2021;65(1):107-14.

73. Uchio E, Huang J, Kadonosono K. Antiadenoviral effects of ganciclovir in types inducing keratoconjunctivitis by quantitative polymerase chain reaction methods. Clin Ophthalmol. Ocak 2014;315.

74. Vazirani J. Commentary: Adenoviral keratoconjunctivitis—Seasonal trends and influence of environmental factors. Indian J Ophthalmol. 2020;68(5):736.

75. Ribeiro MM, Neumann VA, Padoveze MC, Graziano KU. Efficacy and effectiveness of alcohol in the disinfection of semi-critical materials: a systematic review. Rev Lat Am Enfermagem. Ağustos 2015;23(4):741-52.

76. Dart JKG, El-Amir AN, Maddison T, Desai P, Verma S, Hughes A, vd. Identification and control of nosocomial adenovirus keratoconjunctivitis in an ophthalmic department. Br J Ophthalmol. 01 Ocak 2009;93(1):18-20.

77. Ragan A, Cote SL, Huang JT. Disinfection of the Goldman applanation tonometer: a systematic review. Can J Ophthalmol. Haziran 2018;53(3):252-9.

78. Cavari Y, Kaplan O, Zander A, Hazan G, Shemer-Avni Y, Borer A. Healthcare workers mobile phone usage: A potential risk for viral contamination. Surveillance pilot study. Infect Dis. 02 Haziran 2016;48(6):432-5.

79. Sattar SA, Springthorpe VS, Karim Y, Loro P. Chemical disinfection of non-porous inanimate surfaces experimentally contaminated with four human pathogenic viruses. Epidemiol Infect. Haziran 1989;102(3):493-505.

80. Pankhurst L, Cloutman-Green E, Canales M, D'Arcy N, Hartley JC. Routine monitoring of adenovirus and norovirus within the health care environment. Am J Infect Control. Kasım 2014;42(11):1229-32.

81. Uzuner H, Karadenizli A, Er DK, Osmani A. Investigation of the efficacy of alcohol-based solutions on adenovirus serotypes 8, 19 and 37, common causes of epidemic keratoconjunctivitis, after an adenovirus outbreak in hospital. J Hosp Infect. Kasım 2018;100(3):e30-6.

82. Cheung AY, Choi DS, Ahmad S, Amescua G, Jhanji V, Lin A, vd. Conjunctivitis Preferred Practice Pattern. Ophthalmology. Nisan 2024;131(4):P134-204.

83. Tarka P, Chruściel A, Hreczuch W, Kanecki K, Nitsch-Osuch A. Virucidal activity of chlorine dioxide in combination with acetic acid or citric acid and a surfactant, in presence of interfering substances, against polio-, adeno- and murine norovirus in suspension-, carrier- and four-field tests. GMS Hyg Infect Control [Internet]. 2024 [a.yer 22 Aralık 2025];19. Erişim adresi: https://journals.publisso.de/en/journals/hic/volume19/dgkh000492

84. Alsaleh AN, Grimwood K, Sloots TP, Whiley DM. A retrospective performance evaluation of an adenovirus real-time PCR assay. J Med Virol. Mayıs 2014;86(5):795-801.

85. Song E, Wang H, Kajon AE, Salamon D, Dong S, Ramilo O, vd. Diagnosis of Pediatric Acute Adenovirus Infections: Is a Positive PCR Sufficient? Pediatr Infect Dis J. Ağustos 2016;35(8):827-34.

86. Goikhman Y, Drori Y, Friedman N, Sherbany H, Keller N, Mendelson E, vd. Adenovirus load correlates with respiratory disease severity among hospitalized pediatric patients. Int J Infect Dis. Ağustos 2020;97:145-50.

87. Forqué L, Fox V, Scutari R, Mastropaolo M, Merli P, Di Maio VC, vd. Whole-Genome Sequencing of Adenovirus Genotypes and Clinical Implications in Pediatric Patients. Viruses. 06 Kasım 2025;17(11):1480.

88. Aydin FO, Akkaya Turhan S, Güner A, Can Sarınoğlu R, Karahasan A, Toker E. PCR-Based Evaluation of Viral Load Reduction in Adenoviral Conjunctivitis: A Comparative Study of Ganciclovir and Povidone-Iodine. Ocul Immunol Inflamm. 14 Eylül 2025;33(8):1748-56.

89. Rajaiya J, Xiao J, Rajala RV, Chodosh J. Human adenovirus type 19 infection of corneal cells induces p38 MAPK-dependent interleukin-8 expression. Virol J. Aralık 2008;5(1):17.

90. Sanekata T, Fukuda T, Miura T, Morino H, Lee C, Maeda K, vd. Evaluation of the Antiviral Activity of Chlorine Dioxide and Sodium Hypochlorite against Feline Calicivirus, Human Influenza Virus, Measles Virus, Canine Distemper Virus, Human Herpesvirus, Human Adenovirus, Canine Adenovirus and Canine Parvovirus. Biocontrol Sci. 2010;15(2):45-9.

91. Totaro M, Badalucco F, Costa AL, Tuvo B, Casini B, Privitera G, vd. Effectiveness of Disinfection with Chlorine Dioxide on Respiratory Transmitted, Enteric, and Bloodborne Viruses: A Narrative Synthesis. Pathogens. 12 Ağustos 2021;10(8):1017.

92. Yang HS, Kim KM, Boonpraman N, Yoon SM, Seo JE, Park MW, vd. Respiratory Safety Evaluation in Mice and Inhibition of Adenoviral Amplification in Human Bronchial Endothelial Cells Using a Novel Type of Chlorine Dioxide Gas Reactor. Toxics. 13 Ocak 2022;10(1):38.

93. Tofanelli M, Capriotti V, Saraniti C, Marcuzzo AV, Boscolo-Rizzo P, Tirelli G. Disposable chlorine dioxide wipes for high-level disinfection in the ENT department: A systematic review. Am J Otolaryngol. Mayıs 2020;41(3):102415.

94. Ryu H, Cashdollar JL, Fout GS, Schrantz KA, Hayes S. Applicability of integrated cell culture quantitative PCR (ICC-qPCR) for the detection of infectious adenovirus type 2 in UV disinfection studies. J Environ Sci Health Part A. 03 Temmuz 2015;50(8):777-87.

95. Kovalyuk N, Kaiserman I, Mimouni M, Cohen O, Levartovsky S, Sherbany H, vd. Treatment of adenoviral keratoconjunctivitis with a combination of povidone-iodine 1.0% and dexamethasone 0.1% drops: a clinical prospective controlled randomized study. Acta Ophthalmol (Copenh) [Internet]. Aralık 2017 [a.yer 22 Aralık 2025];95(8). Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.13416

96. Jeulin H, Salmon A, Bordigoni P, Venard V. Comparison of In-House Real-Time Quantitative PCR to the Adenovirus R-Gene Kit for Determination of Adenovirus Load in Clinical Samples. J Clin Microbiol. Eylül 2010;48(9):3132-7.

7.EKLER

EK1: OLGU RAPOR FORMU

Hasta Formu: Hasta ad ve soyadın baş harfi olacak şekilde verilecektir.

- Hasta cinsiyeti:
- Hasta yaşı:
- Hastane çalışanı/çalışanı değil:
- Adenovirüs tanı tarihi:
- Göz hastalıklarında muayene olduğu poliklinik numarası:
- Göz hastalıkları polikliniklerinde muayenede göz damlası kullanımı:
- Adenovirüs kliniği muayene sonrası gelişme süresi:
- Adenovirüs için raporlu gün sayısı:
- Adenovirüs için poliklinik kontrolüne gelme sayısı:
- Adenovirüs iyileşmesi için deksametazon damla kullanımı:
- Takiplerinde görme bulanıklığı gelişti mi:
- Takiplerinde konjonktivit gelişti mi:
- Takiplerinde solunum sıkıntısı gelişti mi:
- Takiplerinde boğaz ağrısı şikâyeti oldu mu:
- Takiplerinde ishal şikâyeti oldu mu adenovirüs tanı tarihi:
- Adenovirüs için hastane yatışı oldu mu:
- Hastanın beraber yaşadığı kişilerde adenovirüs gelişti mi:

EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Göz hastalıkları kliniğinde meydana gelen adenovirüs salgınının kontrol alınması için olguların ve ekipmanların adenovirus PZR ile taranması

Sorumlu Araştırıcının Adı: Dr.Öğr. Üyesi Müge Toygar Deniz

Diğer Araştırıcıların Adı: Arş.Gör.Dr.Mehmet Kağan Özdemir, Prof.Dr.Aynur Karadenizli, Dr.Öğr.Üyesi Hüseyin Uzuner, Prof.Dr. Sıla Çetin Akhan,

Sizi *"Göz hastalıkları kliniğinde meydana gelen adenovirüs salgınının kontrol alınması için olguların ve ekipmanların adenovirus PZR ile taranması'* projeye davet ediyoruz. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni; çalışmamızda sizden ve diğer katılımcılardan elde edilecek bilgiler veya verilerle bilimsel bir sonuca ulaşılacaktır. Çalışmamızda göz hastalıkları polikliniğinde muayene olduktan sonra gelişen (hastane ilişkili) adenovirüs kaynaklı olgular değerlendirilecektir. Hedeflediğimiz amaç bu olguların ve bunlara bağlı gelişen klinik problemlerin önlenmesi, hastanemizde verilen muayene kalitesinin arttırılması ve olabilecek salgınla ilgili etkili ve hızlı mücadele yönteminin belirlenmesi olarak belirlenmiştir. Bu çalışma, araştırma amaçlı ve sürveyans çalışması olarak yapılacaktır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Kocaeli üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında, Dr.Öğr.Üyesi Müge Toygar Deniz'in sorumlu olduğu ve Dr.Mehmet Kağan Özdemir yürütücülüğünde gerçekleştirilecektir. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce araştırmanın niçin, nasıl ne yöntemle yapılacağı ve sizden ne istendiği katılmanın size getireceği faydaları, riskleri ve rahatsızlıkları bilmeniz gerekmektedir.

Bu nedenle, bu formun okunup anlaşılması önemlidir. Anlamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa açıklanmasını talep ediniz.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

- Bu çalışma, mevcut enfeksiyon kontrol stratejilerini bilimsel verilerle geliştirerek ve çevresel sürveyansın salgın kontrolüne katkısını göstererek klinik uygulamalarda önemli bir iyileşme sağlamayı hedeflemektedir. Elde edilecek bulgular, adenovirüs salgınlarını daha erken kontrol altına almayı, hasta ve çalışan güvenliğini artırmayı ve oftalmoloji pratiğinde çevresel enfeksiyon kontrolüne yeni yaklaşımlar geliştirmeyi destekleyecektir.
- Çalışmaya 40 gönüllü alınması planlanmaktadır, çalışma tek merkezli bir çalışmadır.
- Gönüllülerimiz kabul etmesi üzerine; 18 yaşından büyük, şikayetlerin başlamasından önceki 21 gün içerisinde hastanemiz göz hastalıkları bölümünde yatış, göz polikliniğinde muayene ya da göz hastalıkları tarafından ameliyat öyküsü bulunan

göz hekimi tarafından adenovirüs keratokonjonktivit tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilecektir.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

- Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

- Göz hastalıkları polikliniğinde rutinde uygulanan adenovirüs muayeneleriniz yapılacak olup ek olarak kronik hastalıklarınız, muayene tarihleriniz sorgulanacaktır. Oftalmolojik muayeneniz ile yeni gelişen boğaz ağrısı,diyare,solunum sıkıntısı,fotofobi,görme keskinliğinde azalma,epifora,yabancı cisim hissi,hiperemi şikâyetleriniz değerlendirilecek ve aynı zamanda beraber yaşadığınız kişilerde de bu klinik tabloların gelişimi sorgulanacaktır. Bütün bu işlemler rutinde polikliniğimize başvuran her hasta için yaptığımız tetkiklerdir. İşlemler aç-tok veya saat farkı gözetilmeyecektir.
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeniz halinde yine poliklinik şartlarında ekstra bir mağduriyet yaşamanıza sebebiyet verilmeksizin rutin muayene işlemleri gerçekleştirilecek ve tedaviniz ilgili hekiminiz tarafından planlanacaktır.
- Sonucu ile ilgili tarafınıza hemen bilgi verilecektir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

- Öngörülebilen herhangi bir fiziksel, psikolojik, sosyal, duygusal, ekonomik risk bulunmamaktadır.
- Araştırma sürecinde çıkabilecek herhangi bir beklenmedik olayda tarafınıza hemen bilgi verilecektir.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

- Araştırmaya katılmanın sizi ve çevrenizdekileri olası yaşanabilecek hastane kaynaklı salgınlardan korumayı ve muayene kalitenizin arttırılması hedeflenmektedir.
- Çıkan sonuçlarda klinik önemli durum olması halinde tarafınıza bilgi verilecek ve gerekli yönlendirmeler yapılacaktır.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir? Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır. Araştırma süresince elde edilen tüm bilgiler ve kişisel detaylar gizli kalacaktır. Verilere sadece sorumlu araştırmacılar ulaşabilecektir. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda,

kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Mehmet Kağan Özdemir
GÖREVİ : Araştırma Görevlisi Doktor

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalında, Dr.Öğr.Üyesi Müge Toygar Deniz'in sorumlu olduğu tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; Dr. Mehmet Kağan Özdemir'e, Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji bölümünden ulaşabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

İmza:

Tarih: