T.C.

İstanbul

YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

İNSANDA BULAŞICI HASTALIKLARIN KÜRESEL DAĞILIMINA BİYOİNFORMATİK BİR YAKLAŞIM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Alibay NOVRUZLU

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Emre YÖRÜK

İkinci Danışman

Doç. Dr. Sezen CANIM ATEŞ

İSTANBUL

Haziran 2024

T.C.

İstanbul

YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kabul ve Onay

Biyomedikal Mühendisliği Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25.06.2023

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Emre Yörük

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi _____

İkinci Danışman

Doç. Dr. Sezen Canım Ateş

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi _____

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Emre Yörük

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi _____

Doç. Dr. Murat Pekmez

İstanbul Üniversitesi _____

Prof. Dr. Sibel Yılmaz

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi _____

Etik Beyanı

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

● Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,

● Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,

● Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,

● Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,

● Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

25/06/2024

Alibay NOVRUZLU

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezimin başarıyla tamamlanmasında engin bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, sabırla beni yönlendiren ve her zaman destek olan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Emre YÖRÜK'e

Lisansüstü eğitimim boyunca akademik gelişimime büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşmaktan çekinmeyen, her zaman yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. Sezen CANIM ATEŞ'e

Lisansüstü eğitimim sürecinde katkıları ve destekleriyle bana yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Şakir ALTINSOY ve Dr. Öğr. Üyesi Diyadin CAN'a

Hayatımın her aşamasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, bana olan güvenleri ve sevgileriyle her zaman yanımda olan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

25/06/2024

Alibay NOVRUZLU

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY i
ETİK BEYANI ii
ÖNSÖZ iii
İÇİNDEKİLER iv
Şekil Listesi vi
Tablo Listesi viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Bulaşıcı Hastalıkların Küresel Yükü ve Biyoinformatik 3
2.1.1. Hastalık Dağılımını Anlamanın Önemi 3
2.2. İnsanda Başlıca Hastalıklar 6
2.2.1. Endemik Hastalıklar 6
2.2.2. Pandemik Hastalıklar 7
2.2.3. Salgın Hastalıklar 7
2.3. Patojen Türleri (Virüsler, Bakteriler, Parazitler, Mantarlar) ve Bulaşma Şekilleri 8
2.3.1. Virüsler 8
2.3.2. Bakteriler: 9
2.3.3. Parazitler 9
2.3.4 Mantarlar 9
2.3.5. Bulaşma Şekilleri 9
2.4. Yaygın İnsan Hastalıkaları 10
2.4.1. *Escherichia coli* enfeksiyonu 10
2.4.2. Gastritis ve *Helicobacter Pylori* 11
2.4.3. Meningococcus 13
2.4.4. Tuberculosis 14
2.4.5. Ebola 15
2.4.6. HIV 16
2.4.7. InfluenzaA 17
2.4.8. Influenza B 18
2.4.9. Zika Virüs 19
2.4.10. Covid-19 20
2.5. Temel Biyoinformatik Araçları ve Veri Tabanları (PubMed Research) 21
2.5.1. PubMed: Biyoinformatik Araştırmalarında Önemli Bir Kaynak 21

2.5.2. Rentrez Paketi 22
2.5.3. Epidemiyolojide Veri Analizi ve Görselleştirme Örneklemleri 23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 25
3.1. Materyal ve Verilerin Niteliği 25
3.2. Rentrez paketi kullanılarak R ile Hastalıklara İlişkin Verilerin Eldesi 28
3.3. Kolon İstatistikleri 30
3.4.Normalizasyon Analizleri 33
3.5. Varyans Analizleri 33
3.6. Hastalıkların Bütüncül Değerlendirilmesi ve Temel Bileşen Analizleri 34
4. BULGULAR 37
4.1. Rentrez ile Hastalıklara İlişkin Veriler 37
4.2. Kolon İstatistikleri 44
4.2. Normalizasyon Analizleri 46
4.3. Varyans Analizleri 47
4.4. Hastalıkların Bütüncül Değerlendirilmesi ve Temel Bileşen Analizleri 50
4.4.1. Pearson r Temelli Korelasyon Matrisi Analizleri 50
4.4.2. Temel Bileşen Analizleri 53
5. TARTIŞMA 56
6. SONUÇ 60
KAYNAKLAR 63
ÖZGEÇMİŞ 71

Şekil Listesi

Şekil 2. 1: NCBI veritabanı genel yüzü ve erişim olnakları 22
Şekil 2. 2: rentrez paketi ve komutlarına ait genel profil..... 23
Şekil 3. 1: Çalışmanın metodolojisinin genel görünümü..... 26
Şekil 3. 2: R ve RStudio programlarının https://posit.co/download/rstudio-desktop/ internet sitesi üzerinden kurulumu 27
Şekil 3. 3: Graphpad Prism yazılımı indirme sayfası (https://www.graphpad.com/demos/) ... 27
Şekil 3. 4: VSC programında "r" formatındaki text dosyası görünümü 28
Şekil 3. 5: Rentrez paketinin ait alt veribankaları. Sarı ile işaretli olan "pubmed" modülüdür. 29
Şekil 3. 6: R programlama dili için makale taramada gerçekleştirilen ölçüt ve yıllar için değişken tanımlama..... 29
Şekil 3. 7: Rentrez paketinde makale verilerine ulaşmak için oluşturulan fonksiyon.....29
Şekil 3. 8: Ebola hastalığı ile ilişkili olarak 2019-2023 yılları arasındaki makalelerin dökümantasyonu için tanımlanan değişkenler 30
Şekil 3. 9: Plot çizimi için kullanılan kod..... 30
Şekil 3. 10: Graphpad Prism 9.0 yazılımında kolon istatistiği için veri setlerinni girilmeden önceki seçeneklerin belirlenmesi..... 31
Şekil 3. 11: Yıllar bazında rentrez verilerinin anahtar kelimelerin karşısına işlenmesine ait görüntü 32
Şekil 3. 12: Graphpad Prism 9.0 yazılımnda Kolon istatistiklerinin seçimine ait görüntü 32
Şekil 3. 13: Gprahpad Prism 9.0 yazılımından normal dağılım testinin seçilimine ait görüntü. 33
Şekil 3. 14: Tek yönlü varyans analizinde detaylı ölçütlerin seçilimine ait görüntü 34
Şekil 3. 15: Korelasyon matrisinin Graphpad Prism aracılığıyla çıkarılması..... 35
Şekil 3. 16: RStudio'da PCA görselleri için çağırılan paketler..... 35
Şekil 3. 17: Temel bileşen analizi komutları..... 36
Şekil 3. 18: İkincil seviyede PCA testlerine ait grafikler..... 36
Şekil 4. 1: E. coli arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri 38
Şekil 4. 2: E. coli infeksiyonu arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri 38
Şekil 4. 3: Gastrit arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri 39
Şekil 4. 4: Helicobacter pylori arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri.....39
Şekil 4. 5: Meningococcus arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri 40

Şekil 4. 6: Tuberculosis arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri 40
Şekil 4. 7: Ebola arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri 41
Şekil 4. 8: HIV arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri 41
Şekil 4. 9: Influenza A arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri 42
Şekil 4. 10: Influenza B arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri 42
Şekil 4. 11: Zika Virüs arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri 43
Şekil 4. 12: Covid-19 arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri 43
Şekil 4. 13: Bakteriyel arama ölçütleri için Tek-Yönlü-ANOVA grafikleri 48
Şekil 4. 14: Viral hastalık veerilerine ait Tek-Yönlü Varyans analizleri 49
Şekil 4. 15: Pearson r değerlerine göre oluşturulan korelasyon matrisi 52
Şekil 4. 16: Korelasyon matrisi ve varyans analizi verileri kullanılarak oluşturulan ısıl harita. 53
Şekil 4. 17: Tüm arama ölçütlerininin 20 yıllık verilerine ait ggbiplot temelli PCA grafiği ... 54
Şekil 4. 18: "ggfortify" paketi üzerinden elde edilen PCA grafiği 55
Şekil 4. 19: Dört yıl bloğunun dörtlü küme halindeki dağılımı (sol) ve verilerin elipsoid kümelenme ile yıl blokları halindeki dağılımı (sağ) 55

Tablo Listesi

Tablo 4. 1: 2004-2023 yıllarına ait hastalık ölçütleri ile ilgili makale sayıları 37
Tablo 4. 2: E. coli araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler 44
Tablo 4. 3: E. coli infeksiyonu araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler. 44
Tablo 4. 4: Gastritis araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler 44
Tablo 4. 5: Helicobacter pylori araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler 45
Tablo 4. 6: Meningococcus araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler. 45
Tablo 4. 7: Tuberculosis araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler 45
Tablo 4. 8: Ebola araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler 45
Tablo 4. 9: HIV araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler..... 45
Tablo 4. 10: Influenza Aaraştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler 46
Tablo 4. 11: Influenza B araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler 46
Tablo 4. 12: Zika Virus araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler..... 46
Tablo 4. 13: Covid-19 araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler..... 46
Tablo 4. 14: E. coli araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait normalite değerleri 47
Tablo 4. 15: Pearson r temelli korelasyon matrisinde p değerlerine ait veriler..... 51
Tablo 4. 16: Pearson r temelli korelasyon matrisinde r değerlerine ait veriler..... 51

ÖZET

İNSANDA BULAŞICI HASTALIKLARIN KÜRESEL DAĞILIMINA BİYOİNFORMATİK BİRYAKLAŞIM

Alibay NOVRUZLU

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Emre YÖRÜK

İkinci Danışman: Doç. Dr. Sezen CANIM ATEŞ

Haziran 2024, 84 sayfa

Bulaşıcı hastalıklar önemli küresel sağlık sorunudur ve insan sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Bu hastalıkların küresel dağılımının anlaşılması, etkili önleme ve kontrol stratejileri için kritik önem taşımaktadır. Biyoloji, bilgisayar bilimleri ve istatistiği birleştiren disiplinler arası bir alan olan biyoinformatik, bulaşıcı hastalıklarla mücadelede güçlü bir araç olarak ortaya çıkmıştır. Biyoinformatik, patojenlerin genomik verilerini analiz ederek, araştırmacıların hastalıkların yayılmasını izlemelerini, kökenlerini tanımlamalarını ve evrimsel modellerini anlamalarını sağlar. Bu bilgi, teşhis testleri, aşılar ve terapötik müdahaleler geliştirmek için çok değerlidir.

Bu tez çalışmasında, biyoinformatik bir yaklaşım kullanarak insanlardaki bulaşıcı hastalıkların küresel dağılımını araştırılmıştır. Araştırma odağındaki eğilimleri, coğrafi dağılımı ve farklı hastalıklar arasındaki korelasyonları belirlemek için çeşitli viral ve bakteriyel hastalıklarla ilgili bilimsel yayınlar analiz edilmiştir. Çalışmamız, çeşitli hastalıklar için 2004 yılında gözlemlenen minimum 32.568 yayın sayısı ve 2021 yılında gözlemlenen maksimum 204.972 yayın sayısı ile yıllar içinde yayın sayısında önemli farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, istatistiksel analiz, yayın sayıları ile salgın olayları arasındaki korelasyonun p-değerinin anlamlı olduğunu ($p < 0,05$) ve salgınların ortaya çıkışı ile araştırma faaliyeti arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bulgularımız, bulaşıcı hastalık araştırmalarının dinamik doğasını ve ortaya çıkan bulaşıcı tehditlerin ele alınmasında uluslararası iş birliğinin ve veri paylaşımının önemini

vurgulamaktadır. Ayrıca biyoinformatiğin bulaşıcı hastalık araştırmaları alanında ilk çalışma olduğundan bir devrim niteliğinde ve küresel sağlık sonuçlarını iyileştirme kapasitesinin de tartışıldığı bir çalışmadır. Tüm bu değerlendirmeler sonucunda bu kapsamda yapılabilecek pek çok çalışmanın da önünü açma niteliğinde önemli bir çalışma olmuştur

Anahtar Kelimeler: Bakteriyel hastalıklar, Biyoinformatik, Veri paylaşımı, Viral hastalıklar

ABSTRACT

A BİOİNFORMATİC APPROACH TO THE GLOBAL DİSTRİBUTİON OF İNFECTİOUS DİSEASES İN HUMANS

Alibay NOVRUZLU

Istanbul Yeni Yuzyil University, Science and Engineering Institute
Master Thesis, Biomedical Engineering Department

Thesis Supervisor:

Assoc. Prof. Dr. Emre YORUK

CO-Supervisor:

Assoc. Prof. Dr. Sezen CANIM ATES

June 2024, 84 Pages

Infectious diseases are major global health problems and pose a significant threat to human health. Understanding the global distribution of these diseases is critical for effective prevention and control strategies. Bioinformatics, an interdisciplinary field combining biology, computer science and statistics, has emerged as a powerful tool in the fight against infectious diseases. By analyzing genomic data of pathogens, bioinformatics enables researchers to track the spread of diseases, identify their origins and understand their evolutionary patterns. This knowledge is invaluable for developing diagnostic tests, vaccines and therapeutic interventions.

In this thesis, we investigated the global distribution of infectious diseases in humans using a bioinformatics approach. Scientific publications on various viral and bacterial diseases were analyzed to identify trends in research focus, geographical distribution and correlations between different diseases. Our study revealed significant variations in the number of publications over the years, with a minimum number of 32,568 publications observed in 2004 and a maximum number of 204,972 publications observed in 2021 for various diseases. Furthermore, statistical analysis showed that the p-value of the correlation between the number of publications and outbreak events was significant ($p < 0.05$), indicating a strong association between the occurrence of outbreaks and

research activity. Our findings highlight the dynamic nature of infectious disease research and the importance of international collaboration and data sharing in addressing emerging infectious threats. It is also the first study of bioinformatics in the field of infectious disease research, which is revolutionary and discusses its capacity to improve global health outcomes. As a result of all these assessments, it has been an important study that paves the way for many studies that can be carried out in this context.

Keywords: Bacterial diseases, Bioinformatics, Data sharing, Viral diseases

1. GİRİŞ

Bulaşıcı hastalıklar, tarih boyunca insan sağlığını tehdit eden en önemli faktörlerden biri olmuştur. Özellikle son yıllarda, dünya genelinde artan seyahat, ticaret ve iklim değişiklikleri, bulaşıcı hastalıkların yayılmasını daha da hızlandırmıştır. Bu durum, halk sağlığı müdahalelerinin ve küresel sağlık politikalarının yeniden gözden geçirilmesini zorunlu kılmıştır. Bulaşıcı hastalıkların küresel dağılımını anlamak, bu hastalıkların önlenmesi ve kontrol altına alınması için stratejik bir önem taşımaktadır. Bu bağlamda, biyoinformatik yaklaşımlar, bulaşıcı hastalıkların genomik verilerini analiz ederek, hastalıkların yayılma paternlerini ve evrimsel dinamiklerini anlamamıza yardımcı olmaktadır.

Biyoinformatik, biyolojik verilerin bilgisayar teknolojileri ve istatistiksel yöntemlerle analiz edilmesini sağlayan bir disiplindir. Genomik verilerin analizi, patojenlerin moleküler yapılarının ve genetik varyasyonlarının anlaşılmasına olanak tanır. Bu sayede, bulaşıcı hastalıkların tanısı, tedavisi ve aşı geliştirme süreçlerinde önemli ilerlemeler kaydedilmektedir. Biyoinformatik araçlar, patojenlerin genetik sekanslarının hızlı ve doğru bir şekilde analiz edilmesine olanak tanıyarak, salgınların kaynağının belirlenmesi ve yayılma yollarının izlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır.

Bu tezde, biyoinformatik yaklaşımlar kullanılarak bulaşıcı hastalıkların küresel dağılımı incelenmiştir. Tezin ana hedefi, biyoinformatik yöntemlerin bulaşıcı hastalıkların genomik verilerini analiz etme ve bu hastalıkların yayılma dinamiklerini anlama konusundaki potansiyelini ortaya koymaktır. Bu amaçla, çeşitli biyoinformatik araçlar ve veri tabanları kullanılarak, farklı patojenlerin genetik sekansları ve evrimsel geçmişleri incelenmiştir. Ayrıca, biyoinformatik yöntemlerin salgınların kontrol altına alınmasındaki rolü ve gelecekteki olası uygulamaları da tartışılmıştır.

Bu çalışmanın birinci bölümünde, bulaşıcı hastalıkların genel özellikleri ve küresel dağılımları hakkında bilgi verilmiştir. İkinci bölümde, biyoinformatik araçlar ve veri tabanlarının kullanımı ve bu alandaki temel yaklaşımlar ele alınmıştır. Üçüncü bölümde, çeşitli bulaşıcı hastalıkların biyoinformatik analizleri ve sonuçları sunulmuştur. Dördüncü bölümde ise, elde edilen bulguların tartışılması ve biyoinformatik yaklaşımların gelecekteki uygulama potansiyelleri değerlendirilmiştir. Son olarak, beşinci bölümde, çalışmanın genel sonuçları ve öneriler yer

almaktadır.

Bu tez, biyoinformatik yaklaşımların bulaşıcı hastalıkların küresel dağılımını anlama ve kontrol altına alma konusundaki önemini vurgulamaktadır. Biyoinformatik araçlar ve yöntemler, salgınların önlenmesi ve halk sağlığı müdahalelerinin geliştirilmesi için vazgeçilmez birer araçtır. Bu çalışma, bulaşıcı hastalıklarla mücadelede biyoinformatik yaklaşımların kullanımını teşvik etmekte ve bu alandaki araştırmaların önemine dikkat çekmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bulaşıcı Hastalıkların Küresel Yükü ve Biyoinformatik

Bulaşıcı hastalıklar, halk sağlığı, ekonomiler ve toplumsal refah üzerinde derin bir etki yaratarak, zorlu bir küresel sorun olarak varlığını sürdürmektedir. Tıp bilimi ve sağlık altyapısındaki önemli ilerlemelere rağmen, bu hastalıklar özellikle sağlık kaynaklarına erişimin sınırlı olduğu bölgelerde ağır bir bedel ödetmeye devam etmektedir. Son araştırmalara göre, bulaşıcı hastalıklar dünya çapında önde gelen morbidite ve mortalitenedenleri arasında yer almaya devam etmekte ve sıtma, tüberküloz ve HIV/AIDS gibi hastalıklar etkilenen nüfuslar üzerinde önemli yükler oluşturmaktadır [1]. Bulaşıcı hastalıklar, doğrudan sağlık etkilerinin ötesinde, sosyoekonomik kalkınmayı engelleyen ve sağlık sistemlerini zorlayan önemli ekonomik sonuçlar da doğurmaktadır [2]. SARS-CoV-2 gibi yenivirüslerin küresel etkisinin de gösterdiği gibi, ortaya çıkan patojenler bu zorlukları daha da artırmakta ve ortaya çıkan bulaşıcı tehditlere karşı hazırlıklı olmanın ve hızlı müdahalenin önemini vurgulamaktadır [3].

Küreselleşme, artan seyahat, ticaret ve kentleşme yoluyla bulaşıcı hastalıkların yayılmasını kolaylaştırmış ve coğrafi sınırlar arasında bulaşmayı hızlandıran birbirine bağlılık yaratmıştır [4]. Bu birbirine bağlılık, antimikrobiyal direnç ve aşı kararsızlığı gibi sorunlarla birleşerek önleme ve kontrol zorluklarını artırmaktadır. Antimikrobiyal direnç, temel tedavileri daha az etkili hale getirerek ve bulaşıcı hastalıklarla mücadele çabalarını baltalayarak halk sağlığı için büyüyen bir tehdit oluşturmaktadır [5]. Ayrıca, yanlış bilgilendirme ve güvensizlikle beslenen aşı tereddütü, aşılama çabalarını engelleyerek aşıyla önlenebilir hastalık salgınlarına yol açmaktadır. Bulaşıcı hastalıkların küresel yükünü elealmak, halk sağlığını korumak ve küresel sağlık güvenliğini teşvik etmek için sürveyans, önleme, tedavi ve kapasite geliştirme çabalarını kapsayan kapsamlı bir yaklaşım gerektirmektedir.

2.1.1. Hastalık Dağılımını Anlamanın Önemi

Bulaşıcı hastalıkların dağılımını anlamak, küresel halk sağlığı çabalarında büyük önem taşımakta, müdahalelere, kaynak tahsisine ve politika kararlarına rehberlik etmektedir. Araştırmacılar ve politika belirleyiciler, hastalıkların coğrafi yayılımını kapsamlı bir şekilde haritalandırarak hassas nüfusları belirleyebilir, ortaya çıkan tehditleri tespit edebilir ve hedeflenen kontrol önlemlerini uygulayabilir.

Hastalık dağılımını incelemenin başlıca nedenlerinden biri, hastalıkların önlenmesi ve kontrolüne yönelik halk sağlığı müdahalelerine rehberlik etmektir. Hastalık ve Yaralanma İnsidansı ve Prevalansı İşbirlikçileri [6] tarafından vurgulandığı üzere, hastalıkların mekânsal dağılımının analiz edilmesi, sağlık yetkililerinin bulaşma noktalarını belirlemelerine ve kaynakları buna göre tahsis etmelerine olanak tanır. Örneğin, sıtma veya tüberküloz insidansının yüksek olduğu bölgelerde, bulaşmayı engellemek ve hastalık yükünü azaltmak için aşılama kampanyaları gibi hedefe yönelik müdahaleler uygulanabilir.

Hastalık dağılım modellerinin izlenmesi, ortaya çıkan bulaşıcı tehditlerin erken tespit edilmesini sağlayarak yaygın salgınları önlemek için zamanında müdahale çabalarını kolaylaştırır. Woolhouse ve Brierley [3] tarafından yapılan araştırma, yeni patojenlerin tespit edilmesinde ve coğrafi yayılımlarının izlenmesinde gözetim sistemlerinin önemini vurgulamaktadır. Epidemiyologlar, hastalık dağılımındaki eğilimleri analiz ederek, yeni bulaşıcı hastalıkların potansiyel ortaya çıkışını veya bilinen patojenlerin yeniden ortaya çıkışını işaret eden olağandışı kalıpları veya vaka kümelerini belirleyebilirler. Hastalık dağılımının anlaşılması, kaynak tahsisi kararlarının bilgilendirilmesine yardımcı olarak sınırlı sağlık kaynaklarının en acil sağlık ihtiyaçlarının karşılanması için etkin bir şekilde kullanılmasını sağlar. Murray [1] tarafından yapılan bir çalışma, özellikle kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda, kaynak tahsisini hastalık yüküyle uyumlu hale getirmenin önemini vurgulamaktadır. Sağlık sistemleri, hastalık yükünün en yüksek olduğu bölgelerdeki müdahalelere öncelik vererek mevcut kaynakların etkisini en üst düzeye çıkarabilir ve ihtiyaç sahibi nüfuslar için sağlık sonuçlarını iyileştirebilir.

Hastalık dağılım verileri yerel, ulusal ve uluslararası düzeylerde halk sağlığı politikalarının ve stratejilerinin şekillendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Jones [4] göre, kanıta dayalı politika oluşturma, politika kararlarını bilgilendirmek için hastalık dağılımına ilişkin doğru ve güncel bilgilere dayanmaktadır. Politika belirleyiciler hastalık prevalansı, insidansı ve mekansal dağılımına ilişkin verileri sentezleyerek hedefe yönelik müdahaleler geliştirebilir, gözetim sistemleri kurabilir ve temel halk sağlığı sorunlarını etkili bir şekilde ele almak için fon tahsis edebilir. Hastalık dağılımının anlaşılması, küresel sağlık güvenliğinin artırılması ve pandemi riskinin azaltılması için elzemdir. Dünya Sağlık Örgütü [7], küresel sağlığın birbirine bağlı olduğunu ve bulaşıcı hastalık tehditlerini önlemek, tespit etmek ve bunlarla mücadele etmek için koordineli çabalara duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır. Ülkeler, hastalık dağılımına ilişkin verileri paylaşarak ve sınır ötesi iş birliği yaparak salgınları erken tespit etme,

bulaşmayı kontrol altına alma ve bulaşıcı hastalıkların uluslararası yayılmasını önleme konusundaki birlikte hareket edebilme kapasitelerini güçlendirebilirler.

Sonuç itibariyle, hastalık dağılımının anlaşılması, hedefe yönelik müdahaleler, ortaya çıkan tehditlerin erken tespiti, bilinçli kaynak tahsisi, kanıta dayalı politika oluşturma ve gelişmiş küresel sağlık güvenliği sağlayarak etkili halk sağlığı eylemleri için kritik öneme sahiptir. Araştırmacılar, epidemiyoloji ve biyoinformatik alanındaki gelişmiş araç ve metodolojilerden yararlanarak, hastalık dağılım modelleri ve dinamikleri hakkındaki anlayışımızı geliştirmeye devam edebilir, sağlık sonuçlarını iyileştirebilir ve dünya çapında bulaşıcı hastalıkların yükünü azaltabilir.

2.1.2. Biyoinformatiğin Bulaşıcı Hastalık Araştırmalarına Etkisi

Biyoinformatik, karmaşık veri kümelerini incelemek ve hastalık dinamiklerini ortaya çıkarmak için hesaplamalı ve biyolojik metodolojileri birleştirerek bulaşıcı hastalıkları anlamamızı ilerletmede bir dönüm noktasıdır. Biyoinformatik araçlar, büyük ölçekli genomik verilerin hızlı bir şekilde analiz edilmesinisağlayarak gerçek zamanlı hastalık gözetimini ve epidemiyolojik araştırmaları kolaylaştırır.

Yeni Nesil Dizileme (YND) teknolojileri, patojen takibi ve salgın araştırmaları için yüksek çözünürlüklü genomik veriler sağlayarak moleküler epidemiyolojiyi dönüştürmüştür [8]. Ebola virüsü [9] ve SARS-CoV-2 [10] üzerine yapılan çalışmalarda görüldüğü üzere, araştırmacılar patojen genomlarını inceleyerek bulaşma zincirlerini belirleyebilir, salgın kökenlerini takip edebilir ve patojen gelişimini izleyebilir. Ayrıca, filogenetik analiz ve ağ modellemesi gibi biyoinformatik odaklı metodolojiler, hastalığın popülasyonlar içinde vearasında yayılmasını anlamaya yardımcı olarak hedeflenen kontrol önlemlerine ve halk sağlığı müdahalelerine rehberlik eder [11].

Biyoinformatik teknikler patojenlerin genomik karakterizasyonunu kolaylaştırarak virülansları, ilaç dirençleri ve evrimsel dinamikleri hakkında bilgi sağlar. Tüm genom dizilimi (TGD), araştırmacıların patojenlerin genetik haritasını deşifre etmelerine, patojenite ve antimikrobiyal dirençle ilişkili temel genetik belirleyicileri tanımlamalarına olanak tanır [12]. *Mycobacterium tuberculosis* [13] üzerine yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi, araştırmacılarfarklı coğrafi bölgeler ve zaman noktalarındaki patojen genomlarını karşılaştırarak hastalığın

ortaya çıkmasına, bulaşmasına ve adaptasyonuna neden olan moleküler mekanizmaları aydınlatabilirler. Ayrıca, biyoinformatik araçlar antijenik epitopların ve ilaç hedeflerinin tahmin edilmesini sağlayarak bulaşıcı hastalıklara karşı yeni teşhis, tedavi ve aşıların geliştirilmesini kolaylaştırmaktadır [14].

Biyoinformatik, enfeksiyöz ajanlara karşı bağışıklık tepkilerini aydınlatarak ve aşı adaylarını tahmin ederek aşı tasarımına ve geliştirilmesine katkıda bulunur. İmmünoinformatik araçları patojenlerin antijenik özelliklerini analiz eder, immünojenik epitopları tanımlar ve gelişmiş immünojenisite ve güvenlik profillerine sahip yeni aşı yapıları tasarlar [15]. Araştırmacılar genomik, proteomik ve yapısal verilerden yararlanarak deneysel doğrulama için antijen adayları öncelik vermekte ve aşı keşfini hızlandırmaktadır [16]. Netice itibariyle, biyoinformatik, bulaşıcı hastalık araştırmalarında temel bir dayanak noktası olarak hizmet etmekte ve bilim insanlarını patojen biyolojisi, bulaşma dinamikleri ve konakçı- patojen etkileşimlerinin karmaşıklıklarını çözmek için hesaplama araçları ve analitikyöntemlerle güçlendirmektedir. Genomik, hesaplamalı ve deneysel yaklaşımları entegre eden biyoinformatik, hastalık gözetimi, genomik, ilaç keşfi, aşı geliştirme ve halk sağlığı müdahalelerinde keşif ve yeniliği hızlandırarak bulaşıcı hastalıklarla mücadele etme ve küresel sağlığı koruma becerimizi geliştirmektedir.

2.2. İnsanda Başlıca Hastalıklar

Halk sağlığı alanında, endemik, pandemik ve salgın terimleri önemli bir ağırlığa sahiptir ve genellikle politika kararlarını, sağlık stratejilerini ve kamu algılarını etkiler. Bu kavramlar, her biri farklı özelliklere ve sonuçlara sahip olan hastalıkların popülasyonlar içindeki yaygınlığını ve yayılmasını tanımlamaktadır.

2.2.1. Endemik Hastalıklar

Endemik hastalıklar, belirli bir coğrafi bölgede veya popülasyonda uzun bir süre boyunca istikrarlı bir şekilde var olmaları ile karakterize edilir. Epidemik veya pandemik hastalıkların aksine, endemik hastalıklar nispeten istikrarlı bir yaygınlık oranını korur ve genellikle etkilenen toplumun dokusuna yerleşir. Smith [17] tarafından yapılan bir çalışma, hastalığın yılboyunca devam ettiği ve sağlık sistemleri ve sosyoekonomik kalkınma üzerinde önemli bir yük oluşturduğu Sahra altı Afrika'da sıtmanın endemik yapısını vurgulamaktadır. Benzer

şekilde, tüberküloz (TB) dünyanın birçok yerinde endemik olmaya devam etmekte ve yeterli sağlık altyapısının olmadığı bölgelerde yüksek prevalans oranları görülmektedir [18].
Endemik hastalıkların kalıcılığı, çevresel koşullar, konakçı duyarlılığı ve patojen özellikleri dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlanabilir. Örneğin, dang humması gibi vektör kaynaklı hastalıkların bulaşma dinamikleri, iklim modelleri ve kentleşme ile karmaşık bir şekilde bağlantılıdır [19]. Dahası, sosyo-ekonomik eşitsizlikler ve sağlık hizmetlerine sınırlı erişim, bazı hastalıkların endemikliğini daha da kötüleştirerek dışlanmış topluluklarda enfeksiyon ve morbidite döngülerini sürdürmektedir [20].

2.2.2. Pandemik Hastalıklar

Pandemik hastalıklar coğrafi sınırları aşarak hızla birden fazla kıtaya ve hatta dünya geneline yayılır. Endemik hastalıklardan farklı olarak pandemiler, ani ortaya çıkışları ve küresel sağlık sistemleri ve ekonomiler üzerindeki yaygın etkileriyle karakterize edilir. Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve hızla yayılarak farklı bölgelerdeki milyonlarca bireyi etkileyenCOVID-19 salgını buna çarpıcı bir örnek teşkil etmektedir [21].
Lai [22] yayınladığı bir makale, COVID-19 salgınının epidemiyolojik dinamiklerini incelemekte ve uluslararası seyahat ve insan hareketliliğinin salgının hızla yayılmasını kolaylaştırmadaki rolünü vurgulamaktadır. Araştırmacılar, seyahat kısıtlamaları ve sosyal mesafe önlemleri gibi halk sağlığı müdahalelerinin pandemik hastalıkların yayılmasını azaltmada zamanında yapılmasının öneminin altını çizmektedir. Ayrıca, pandemilerin sosyo-ekonomik yansımaları sağlık alanının çok ötesine uzanarak turizmden küresel tedarik zincirlerine kadar çeşitli sektörleri etkilemektedir [23].

2.2.3. Salgın Hastalıklar

Salgın hastalıklar, belirli bir coğrafi bölge veya nüfus içinde belirli bir hastalığın görülme sıklığında ani bir artışı temsil eder. Salgın hastalıklar, pandemilerin küresel ölçeğine ulaşmasa da yerel sağlık sistemleri için önemli zorluklar teşkil etmekte ve hedefe yönelik kontrol altına alma çabaları gerektirmektedir. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi antibiyotiklere dirençli bakterilerin ortaya çıkması, dünya çapında sağlık hizmeti ortamlarında salgınları körüklemiştir [24].
Dorigatti [25] tarafından yapılan bir çalışma, viral evrim, nüfus bağışıklığı ve aşılama kapsamı arasındaki etkileşimi vurgulayarak influenzanın salgın dinamiklerini incelemektedir. Araştırmacılar, influenza salgınlarının gidişatını tahmin etmek için matematiksel modelleme tekniklerini kullanarak hastalık yükünü ve ölüm oranını azaltmayı amaçlayan halk sağlığı stratejilerini bilgilendirmektedir. Ayrıca, Zika virüsü gibi yeni patojenlerin ortaya çıkması,

salgın hastalıkların öngörülemez doğasının ve proaktif gözetim ve müdahale önlemlerinin öneminin altını çizmektedir [26].

Dolayısıyla endemik, pandemik ve epidemik, her biri kendine has özelliklere ve halk sağlığı açısından sonuçlara sahip farklı epidemiyolojik fenomenleri temsil etmektedir. Endemik hastalıklar belirli popülasyonlarda veya bölgelerde devam ederken, pandemiler ve salgınlar sırasıyla küresel veya yerel ölçekte yaygın bulaşmayı gerektirir. Halk sağlığı uygulayıcıları endemik, pandemik ve salgın hastalıkların nüanslarını anlayarak bulaşıcı hastalıkların yükünü etkili bir şekilde hafifletebilir ve nüfus sağlığını koruyabilir.

2.3. Patojen Türleri (Virüsler, Bakteriler, Parazitler, Mantarlar) ve Bulaşma Şekilleri

Patojenler insanlarda, hayvanlarda ve bitkilerde hastalıklara neden olabilen çeşitli mikroorganizmalardır. Patojenlerin türlerini ve bulaşma şekillerini anlamak, etkili kontrol ve önleme stratejilerinin uygulanması için çok önemlidir.

Patojenler dünya genelinde halk sağlığı, tarım ve ekosistemler için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Çeşitli konakçıları enfekte etme yetenekleriyle patojenler, hafif enfeksiyonlardan şiddetli pandemilere kadar bir dizi hastalığa neden olabilir. Farklı patojen türlerini ve bunların nasıl bulaştığını anlamak, yayılmalarını önlemek ve kontrol etmek için etkili stratejiler tasarlamak için gereklidir.

2.3.1. Virüsler

Virüsler, kapsid olarak bilinen bir protein kılıf içine alınmış genetik materyalden (DNA veya RNA) oluşan bulaşıcı ajanlardır. Çoğalmak için bir konak hücreye ihtiyaç duyan zorunlu hücre içi parazitlerdir. Virüsler çok çeşitli morfolojiler sergiler ve insanlar, hayvanlar, bitkiler ve bakteriler dahil olmak üzere çeşitli konakçıları enfekte edebilir. Soğuk algınlığından influenza, HIV/AIDS, COVID-19 ve Ebola gibi ağır hastalıklara kadar çok sayıda hastalıktan sorumludurlar.

Virüslerin bulaşması, popülasyonlar içinde yayılmalarını kolaylaştıran çeşitli yollarla gerçekleşebilir. Hava yoluyla bulaşma, enfekte bir birey öksürdüğünde, hapşırdığında veya konuştuğunda ortaya çıkan virüs yüklü solunum damlacıklarının veya aerosollerin yayılmasını içerir. Enfekte bireylerle veya kontamine yüzeylerle doğrudan temas, virüslerin birkonakçıdan diğerine geçmesini sağlar. Kontamine gıda veya suyun tüketilmesi de özellikle gıda kaynaklı veya su kaynaklı hastalıklarda, viral enfeksiyonlara yol açabilir. Ayrıca, vektör kaynaklı bulaşma, virüslerin enfekte ve duyarlı konaklar arasında aracı görevi gören sivrisinekler,

keneler ve sinekler gibi eklembacaklı vektörler tarafından aktarılmasını içerir [27].

Viral enfeksiyonların yayılmasını önlemek için etkili kontrol önlemlerinin uygulanması açısından bulaşma şekillerinin anlaşılması çok önemlidir. Aşılama kampanyaları, el hijyeninin teşvik edilmesi, kişisel koruyucu ekipman kullanımı ve vektör kontrol stratejileri gibi halk sağlığı müdahaleleri, viral hastalıkların insan ve hayvan popülasyonları üzerindeki etkisini azaltmada önemli rol oynamaktadır.

2.3.2. Bakteriler:

Bakteriler, toprak ve sudan insan vücuduna kadar çeşitli ortamlarda bulunabilen tek hücreli mikroorganizmalardır. Birçok bakteri zararsız ve hatta faydalı olsa da, bazıları hafif enfeksiyonlardan hayatı tehdit eden durumlara kadar değişen hastalıklara neden olabilir. Yaygın bakteriyel patojenler arasında *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Streptococcus pneumoniae* bulunur. Bakteriyel enfeksiyonlar, enfekte bireylerle doğrudan temas, kontamine yiyecek veya suyun tüketilmesi, havadaki damlacıkların solunması ve keneler, pireler veya bitler yoluyla vektör kaynaklı bulaşma yoluyla bulaşabilir [28].

2.3.3. Parazitler:

Parazitler, besin ihtiyaçlarını karşılamak için bir konakçı organizmanın içinde veya üzerinde yaşayan ve bu süreçte konakçıya zarar veren organizmalardır. Protozoa, helmintler (solucanlar), kene ve bitgibi ektoparazitler de dahil olmak üzere çeşitli organizma gruplarını kapsarlar. Parazit enfeksiyonları sıtma, şistozomiyazis ve giardiyazis dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıklara neden olabilir. Parazitlerin bulaşması genellikle ara konakçıları ve vektörleri içerebilen karmaşık yaşam döngülerini içerir. Bulaşma şekilleri arasında kontamine gıda veya suyun tüketilmesi, enfekte bireylerle veya yüzeylerle doğrudan temas ve sivrisinekler, sinekler veya salyangozlar yoluyla vektör kaynaklı bulaşma yer alır [29].

2.3.4 Mantarlar

Mantarlar, mayaları, küfleri ve şapkalı mantarları içeren ökaryotik mikroorganizmalardır.Çoğu mantar zararsız olsa da bazıları insanlarda, özellikle de bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde enfeksiyonlara neden olabilir. *Candida albicans* ve *Aspergillus fumigatus* gibi mantar patojenleri, özellikle hastanede yatan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilir. Mantar enfeksiyonları sporların solunması, kontamine yüzeylerle doğrudan temas veya kontamine gıdaların yenmesi yoluyla bulaşabilir [30].

2.3.5. Bulaşma Şekilleri

Patojenlerin bulaşması, patojenin özellikleri, bulaşma şekli ve konakçı ile çevresel koşullar gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Bulaşma şekillerinin anlaşılması, uygun kontrol tedbirlerinin

uygulanması ve bulaşıcı hastalıkların yayılmasının önlenmesi için çok önemlidir. Yaygın bulaşma şekilleri şunları içerir:

Doğrudan Temas: Bulaşma, enfekte bir bireyle veya vücut sıvılarıyla fiziksel temas yoluyla gerçekleşir. Örnekler arasında ciltten cilde temas, cinsel temas ve kontamine yüzeylerle temas yer alır.

Hava Yoluyla Bulaşma: Patojenler, solunum damlacıkları veya öksürme, hapşırma veya konuşma ile üretilen aerosoller yoluyla hava yoluyla yayılır. Hava yoluyla bulaşma influenza, tüberküloz ve COVID-19 gibi solunum yolu enfeksiyonları için önemli bir yoldur.

Gıda Kaynaklı Bulaşma: Patojenler kontamine gıda veya su yoluyla bulaşır. Gıda kaynaklı patojenler bakterileri, virüsleri, parazitleri ve mantarları içerir ve gastrointestinal enfeksiyonlara ve gıda zehirlenmesine neden olabilir.

Su Kaynaklı Bulaşma: Patojenler kontamine su kaynakları yoluyla yayılır ve kolera, tifo ve kriptosporidiyoz gibi su kaynaklı hastalıklara yol açar.

Vektör Kaynaklı Bulaşma: Patojenler sivrisinek, kene, pire veya sinek gibi eklem bacaklı bir vektörün ısırması yoluyla bulaşır. Vektör kaynaklı hastalıklar arasında sıtma, dang humması, Lyme hastalığı ve Zika virüsü enfeksiyonu yer almaktadır.

Patojenler küresel sağlık, tarım ve biyoçeşitlilik için önemli zorluklar teşkil etmektedir. Patojen türlerini ve bulaşma şekillerini anlamak, bulaşıcı hastalıkları önlemek ve kontrol etmek için etkili stratejiler geliştirmek için gereklidir.

2.4. Yaygın İnsan Hastalıkaları

Bulaşıcı ajanların neden olduğu insan hastalıkları, dünya çapında halk sağlığı açısından önemli zorluklar teşkil etmektedir. Bu hastalıkların karmaşıklığı, nispeten hafif koşullardan ciddi, yaşamı tehdit eden hastalıklara kadar değişmektedir. Bakteriyel, viral ve diğer mikrobiyal patojenler, insanları etkileyen çok çeşitli enfeksiyonlardan sorumludur. Bu patojenlerin doğasını, bulaşma şekillerini ve insan sağlığı üzerindeki etkilerini anlamak, etkili önleme ve tedavi stratejileri geliştirmek için çok önemlidir.

2.4.1. *Escherichia coli* enfeksiyonu

Escherichia coli (*E. coli*), hem yararlı hem de patojenik suşlarıyla insan sağlığı ve çevre üzerinde önemli etkileri olan çok yönlü bir bakteridir.

E. coli olarak kısaltılan *Escherichia coli*, Enterobacteriaceae familyasına ait Gram-negatif, fakültatif anaerobik bir bakteridir. İlk olarak 1885 yılında Theodor Escherich tarafından tanımlanan *E. coli*, doğada her yerde bulunması ve insan bağırsağının yaygın bir patojeni olarak

hem yararlı hem zararlı etkilerinden dolayi sıklıkla incelenen bir mikroorganizmadır. *E. coli*'nin biyolojisini ve epidemiyolojisini anlamak, halk sağlığı ve çevresel ekosistemler üzerindeki çeşitli etkilerini aydınlatmak için çok önemlidir.

E. coli'nin evrimsel geçmişi milyonlarca yıl öncesine dayanmaktadır ve bakteri dikkate değer bir genomik esneklik ve adaptasyon kabiliyeti sergilemektedir. Son zamanlarda yapılan genomik analizler, *E. coli* türleri arasındaki karmaşık filogenetik ilişkileri aydınlatmış, spesifik virülans faktörleri ve ekolojik nişlerle karakterize edilen farklı hastalık tiplerinin varlığını ortaya çıkarmıştır. Chattaway [31] ile Lukjancenko [32] tarafından yapılan çalışmalar, *E. coli* popülasyonlarının genetik çeşitliliği ve evrimsel dinamikleri hakkında değerli bilgiler sağlamaktadır.

Çoğu *E. coli* suşu zararsız olsa da bazı patojenik varyantlar önemli insan patojenleri olarak ortaya çıkmış ve hafif gastroenteritten hayatı tehdit eden enfeksiyonlara kadar değişen bir hastalık spektrumuna neden olmuştur. Patojenik türler, virülans özelliklerine ve klinik belirtilerine göre enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), enteropatojenik *E. coli* (EPEC), enterohemorajik *E. coli* (EHEC) ve üropatojenik *E. coli* (UPEC) dahil olmak üzere çeşitli kategorilerde sınıflandırılmaktadır. Bu farklı patotiplerle ilişkili patojenik mekanizmalar ve hastalık sonuçları Rasko [33] ve Croxen [34] tarafından yapılan son çalışmalarda kapsamlı bir şekilde belgelenmiştir.

E. coli, toprak, su, insan ve hayvanların gastrointestinal kanalları gibi çeşitli ortamlarda yaşayan dünya çapında bir dağılım sergilemektedir. Toplumsal türler bağırsak homeostazı ve besin metabolizmasında faydalı roller oynarken, patojenik türler gıda ve su kaynaklı bulaşma yollarıyla önemli halk sağlığı tehditleri oluşturmaktadır. Son epidemiyolojik araştırmalar, gıda kaynaklı hastalık salgınları ve sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlara özellikle dikkat çekerek, patojenik *E. coli* suşlarının küresel yaygınlığını vurgulamıştır. Ingle [35] ve Manges [36] tarafından yürütülen sürveyans çalışmaları, farklı coğrafi bölgelerdeki patojenik *E. coli* suşlarının yaygınlığı ve dağılımı hakkında kapsamlı veriler sağlamıştır.

2.4.2. Gastritis ve *Helicobacter Pylori*

Gastrik mukozanın enflamasyonu olan gastrit, yaygınlığı ve potansiyel komplikasyonları nedeniyle küresel olarak önemli bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir.

Gastrit, gelişimine katkıda bulunan çeşitli etiyolojik ajanlarla birlikte çok sayıda faktörden kaynaklanmaktadır. Bunlar arasında *Helicobacter pylori (H. pylori)* enfeksiyonu, dünya çapında kronik gastrit vakalarının önemli bir kısmında rol oynayan birincil tetikleyici olarak yer almaktadır [37]. *H. pylori* kaynaklı gastritin patogenezi, mukozal inflamasyon ve doku hasarı ile sonuçlanan bakteriyel virülans faktörleri ve konakçı immün yanıtları arasındaki

karmaşık bir etkileşimi içerir [38]. Ayrıca otoimmün süreçler, kimyasal uyarıcılar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) gibi ilaçlar, alkol tüketimi, sigara kullanımı ve stres de gastrit gelişimine katkıda bulunan faktörler olarak kabul edilmektedir [39, 40].

Gastrit yaygınlığı coğrafi değişkenlik göstermekte, özellikle gelişmekte olan ülkelerde yetersiz sanitasyon ve hijyen uygulamalarının olduğu bölgelerde daha yüksek oranlar bildirilmektedir [41]. Bununla birlikte, otoimmün gastrit de dahil olmak üzere H. pylori dışı gastrit görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde artmakta ve bu durumun değişen epidemiyolojik manzarasını vurgulamaktadır [39]. Gastritin coğrafi dağılımının anlaşılması, hastalığın önlenmesi ve yönetimine yönelik etkili halk sağlığı müdahaleleri ve kaynak tahsisi için çok önemlidir.

Gastrit teşhisi tipik olarak klinik geçmiş, endoskopik bulgular ve mide biyopsilerinin histopatolojik incelemesinin bir kombinasyonunu içerir [42].

Gastrit tedavisinin amacı semptomları hafifletmek, varsa *H. pylori* enfeksiyonunu ortadan kaldırmak ve komplikasyonları önlemektir. Bir proton pompası inhibitörü (PPI) ve iki antibiyotikten oluşan üçlü tedavi, *H. pylori* eradikasyonu için standart rejim olmaya devam etmektedir, ancak artan antibiyotik direnci tedavi başarısı için zorluklar oluşturmaktadır [43]. Gastrik irritasyonu en aza indirmek ve mukozal iyileşmeyi desteklemek için diyet değişiklikleri, sigarayı bırakma ve stres azaltma gibi yaşam tarzı değişiklikleri de önerilmektedir [44].

Sonuç olarak, gastrit, çeşitli etiyolojilere ve klinik belirtilere sahip mide mukozasının multifaktöriyel inflamatuar bir durumunu temsil eder. Gastrit gelişimine ve ilerlemesine neden olan altta yatan mekanizmaların anlaşılması, küresel yükünü azaltmak için etkili önleme ve yönetim stratejilerinin uygulanması için gereklidir. *H. pylori*, insan midesinin sert asidik ortamında kolonize olma konusundaki benzersiz özelliği nedeniyle bilim insanlarının ve klinisyenlerin uzun süredir ilgisini çeken Gram-negatif bir bakteridir. Bu bakteri gastrit, peptik ülser hastalığı ve mide kanseri gibi çeşitli gastrointestinal bozukluklarla ilişkilendirilmiş ve dünya çapında önemli bir halk sağlığısorunu haline gelmiştir. *H. pylori*'nin evrimsel geçmişini, patogenez mekanizmalarını veküresel yaygınlık modellerini anlamak, etkili önleme ve yönetim stratejileri geliştirmek için çok önemlidir.

H. pylori'nin evrimsel yörüngesi, bakteri ve insan konağı arasındaki binlerce yıllık birlikte evrimi yansıtan insanlık tarihi ile derinden iç içe geçmiştir. Moleküler çalışmalar, *H. pylori* türlerinin genetik çeşitliliği ve popülasyon yapısı hakkında değerli bilgiler sağlamıştır. Moodley [45], bakteriyel evrim ve insan demografisi arasında karmaşık bir etkileşim olduğunu öne sürerek, insan göç modelleriyle ilişkili olan farklı bakteri soylarını ortayaçıkaran genomik analizler gerçekleştirmiştir. Bu bulgular, *H. pylori* evriminin dinamik doğasının ve zaman içinde çeşitli insan popülasyonlarına adaptasyonunun altını çizmektedir.

H. pylori enfeksiyonu, gelişmekte olan ülkelerde ve belirli demografik gruplarda gözlenen daha yüksek prevalans oranları ile önemli coğrafi farklılıklar göstermektedir. Hooi ve arkadaşları [46] tarafından yapılan bir meta-analiz, *H. pylori* enfeksiyonunun küresel prevalansını bölgeler ve yaş grupları arasında önemli farklılıklar göstererek yaklaşık %44,3 olarak tahmin etmiştir. Bu farklılıklara katkıda bulunan faktörler arasında sosyoekonomik durum, sanitasyon uygulamaları, beslenme alışkanlıkları ve konakçının genetik duyarlılığı yer almaktadır. Kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda, kalabalık yaşam koşulları ve kötü hijyen *H. pylori* bulaşmasını kolaylaştırarak daha yüksek enfeksiyon oranlarına yol açmaktadır. Ayrıca, çalışmalar erken çocukluk döneminin *H. pylori* prevalans modellerini şekillendirmedeki rolünü vurgulamıştır; bulaşma genellikle erken çocukluk döneminde aile içindegerçekleşmektedir. Sonuç olarak, *Helicobacter pylori*, gastroenteroloji, halk sağlığı ve evrimsel biyoloji için geniş kapsamlı etkileri olan, insan konağına mikrobiyal adaptasyonun etkileyici bir örneğini temsil etmektedir. Evrimsel geçmişi, patogenez mekanizmaları ve küresel yaygınlık dinamikleri, mikrobiyal patojenler ile insan konakları arasındaki karmaşık etkileşimin altını çizmektedir. *H. pylori* biyolojisi ve epidemiyolojisi üzerine devam eden araştırmalar, *H. pylori* ile ilişkili hastalıkların yükünü azaltmayı ve küresel sağlık sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlayan hedefli müdahaleler geliştirmek için gereklidir.

2.4.3. Meningococcus

Meningococcus, bilimsel adıyla *Neisseria meningitidis*, menenjit, septisemi ve bazen de diğer enfeksiyonları kapsayan meningococcus hastalığına neden olmasıyla ünlü bir bakteridir. Meningococcus, taşıyıcılarda semptomlara yol açmadan öncelikle insan nazofarenksinde kolonize olan gram-negatif bir diplokok bakterisidir. Bununla birlikte, belirli koşullar altında mukozal bariyerleri aşarak kan dolaşımını veya sinir sistemini istila edebilir ve ciddi enfeksiyonlara yol açabilir. Stephens ve arkadaşları [47] tarafından yapılan bir çalışmaya göre, meningococcus hastalığının patogenezi, epitel hücrelerine yapışma, fagositozdan kaçınma ve iltihaplı aşamaların indüksiyonu dahil olmak üzere bakteriyel virülans faktörleri ve konakçı bağışıklık tepkilerinin bir kombinasyonunu içerir.

Meningococcus'un evrimsel geçmişi ve genomik çeşitliliği kapsamlı araştırmalara konu olmuştur. Bennett ve arkadaşları [48] kapsamlı bir genomik analiz gerçekleştirerek Meningococcus suşlarının adaptasyonu, çeşitlenmesi ve yayılmasının altında yatan evrimsel mekanizmaları ortaya çıkarmıştır. Yatay gen transferi ve rekombinasyon olayları yoluyla Meningococcus, virülans faktörlerini ve antibiyotik direncini kodlayan genetik unsurlar edinerek patojenik potansiyelini ve epidemiyolojik dinamiklerini etkilemiştir.

Meningococcus, farklı bölgelerde yaygın serogruplar ve endemisite açısından farklılıklar

gösterse de küresel bir dağılım göstermektedir. Harrison ve arkadaşları [49] tarafından yapılan bir çalışmada, meningococcus hastalığının küresel epidemiyolojisi değerlendirilmiş ve eğilimlerin izlenmesi, yüksek riskli popülasyonların belirlenmesi ve aşılama stratejilerinin yönlendirilmesi için sürveyans verilerinin önemi vurgulanmıştır. Genellikle "menenjit kuşağı" olarak adlandırılan Sahra Altı Afrika, ağırlıklı olarak serogrup A Meningococcus'un neden olduğu tekrarlayan salgınlar yaşarken, diğer bölgelerde serogrup B, C, W ve Y baskındır.

Sonuç olarak, Meningococcus karmaşık epidemiyolojisi ve klinik belirtileri olan zorlu bir insan patojenini temsil etmektedir. Doğasını, evrimini ve coğrafi dağılımını anlamak, meningococcus hastalığının yükünü hafifletmek için önleyici tedbirlerin ve terapötik müdahalelerin geliştirilmesi için çok önemlidir.

2.4.4. Tuberculosis

Tüberküloz (TB), dünya çapında her yıl bildirilen yaklaşık 10 milyon yeni vaka ile önemli bir küresel sağlık tehdidi olmaya devam etmektedir. Bu bulaşıcı hastalığa *Mycobacterium tuberculosis* bakterisi neden olur ve öncelikle akciğerleri etkiler, ancak vücudun diğer bölgelerini de etkileyebilir. TB'nin doğasını, gelişimini ve yaygınlığını anlamak, etkili yönetim ve kontrol stratejileri için çok önemlidir.

TB'nin gelişimi, patojen ve konakçı bağışıklık tepkisi arasındaki karmaşık bir etkileşimi içerir. Solunduğunda *Mycobacterium tuberculosis* akciğerlere girer ve makrofajlar tarafından yutulur, burada granülomlar içinde ikamet ederek immün temizlenmeden kaçabilir. Zamanla bu granülomlar aktif TB hastalığına ilerleyerek öksürük, ateş ve kilo kaybı gibi semptomlara yol açabilir.

TB en çok sağlık hizmetlerine erişimin sınırlı olduğu, sosyoekonomik koşulların kötü olduğu ve nüfus yoğunluğunun yüksek olduğu bölgelerde yaygındır. Floyd [50] tarafından yapılan bir çalışmaya göre, Sahra altı Afrika ve Güneydoğu Asya'daki ülkeler en yüksek insidans oranlarına sahip olmakla birlikte, TB yükü orantısız bir şekilde düşük ve orta gelirli ülkeler tarafından karşılanmaktadır.

TB'yi kontrol altına alma çabaları, balgam mikroskopisi ve moleküler testler gibi tanı testleri yoluyla erken teşhisin yanı sıra izoniazid ve rifampisin gibi antibiyotiklerle tedaviyi de içeren bir dizi stratejiyi içermektedir. Bununla birlikte, özellikle çok ilaca dirençli TB (MDR-TB) ve yaygın ilaca dirençli TB (XDR-TB) olmak üzere ilaca dirençli suşların ortaya çıkması, TB kontrol çabaları için önemli bir zorluk teşkil etmektedir.

Küresel TB salgınıyla mücadele etmek için yeni teşhis araçları, ilaçlar ve aşılara yönelik araştırmalar devam etmektedir. Örneğin Kaufmann [51] tarafından yapılan bir inceleme, TB aşısı geliştirmedeki son gelişmeleri tartışmaktadır.

Sonuç olarak, TB dünya çapında, özellikle de kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Teşhis, tedavi ve önleme stratejilerini iyileştirmeyi amaçlayan araştırma çabalarının sürdürülmesi, TB'nin ortadan kaldırılması hedefine ulaşmak için gereklidir.

2.4.5. Ebola

Ebola virüsünün neden olduğu Ebola virüsü hastalığı (EVH), insanlarda ve diğer primatlarda görülen ciddi ve genellikle ölümcül bir hastalıktır. İlk olarak 1976 yılında Sudan ve Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde eş zamanlı salgınlar sırasında tanımlanan Ebola, yüksek ölüm oranları ve büyük ölçekli salgın potansiyeli nedeniyle büyük ilgi görmüştür [52]. Ebola'nın gelişimini, bulaşmasını ve yaygınlığını anlamak, etkili halk sağlığı müdahaleleri için çok önemlidir.

Ebola virüsü Filoviridae ailesine, Ebolavirüs cinsine aittir ve tanımlanmış beş türü vardır: Zaire ebolavirüsü, Sudan ebolavirüsü, Bundibugyo ebolavirüsü, Taï Ormanı ebolavirüsü ve Reston ebolavirüsü [53]. Bunlar arasında, sadece Ebola virüsü olarak bilinen Zaire ebolavirüsü en öldürücü olanıdır ve Batı Afrika'daki yıkıcı 2014-2016 salgını da dahil olmak üzere salgınların çoğuna neden olmuştur.

Ebola virüsü insanlara vahşi hayvanlardan bulaşır ve enfekte bireylerin vücut sıvılarıyla veya bu sıvılarla kirlenmiş yüzeylerle doğrudan temas yoluyla insandan insana bulaşır [54]. Virüs ateş, kas ağrısı, baş ağrısı, boğaz ağrısı, kusma, ishal ve bazı durumlarda iç ve dış kanama ile karakterize şiddetli hemorajik ateşe neden olabilir. EVD'nin ölüm oranı salgınlar arasında değişiklik göstermekle birlikte tarihsel olarak %25 ila %90 arasında değişmektedir [53].

Ebola virüsünün doğal rezervuarı hala bulunamamıştır, ancak meyve yarasaları en olası adaylar olarak kabul edilmektedir. Salgınlar genellikle Orta ve Batı Afrika'nın uzak bölgelerinde, insan nüfusunun meyve yarasaları, primatlar veya orman antilopları gibi enfektehayvanlarla temas ettiği yerlerde meydana gelmektedir [55]. Ormansızlaşma, kentleşme ve

iklim değişikliği gibi faktörler, insanlar ve vahşi yaşam arasındaki etkileşimlerin artmasına katkıda bulunabilir ve potansiyel olarak Ebola virüsünün insan popülasyonlarına yayılmasını kolaylaştırabilir [56].

Ebola virüsü hastalığının keşfinden bu yana, Demokratik Kongo Cumhuriyeti, Uganda ve Gine'de meydana gelen önemli salgınlarla birlikte birçok salgın belgelenmiştir. Batı Afrika'daki 2014-2016 salgını, virüsün ilk keşfedilmesinden bu yana görülen en büyük ve en karmaşık Ebola salgınıydı ve Gine, Liberya ve Sierra Leone'de 28.000'den fazla vaka ve 11.000'den fazla ölümle sonuçlandı [57]. Bu salgın, yeni ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların kontrol altına alınmasında gelişmiş gözetim, hızlı müdahale kabiliyetleri ve uluslararası iş birliğine duyulan ihtiyacı vurgulamıştır.

Sonuç olarak, Ebola virüsü hastalığı, özellikle sağlık altyapısının sınırlı ve kaynakların kıt olduğu bölgelerde önemli bir halk sağlığı tehdidi olmaya devam etmektedir. Gelecekteki salgınları önleme ve kontrol etme çabaları, vahşi yaşam rezervuarlarının gözetimi, vakaların erken tespiti ve izolasyonu, enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması ve etkili aşı ve terapötiklerin geliştirilmesi dahil olmak üzere çok yönlü bir yaklaşım gerektirmektedir.

2.4.6. HİV

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu, önemli sosyo-ekonomik ve halk sağlığı etkileri ile en acil küresel sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir.

HIV'in insan olmayan primatlarda, özellikle de şempanzelerde bulunan simian immün yetmezlik virüslerinden (SIV'ler) kaynaklandığına ve insanlara bulaşmasının muhtemelen çalı eti avcılığı veya enfekte primat kanıyla diğer temas biçimleri yoluyla gerçekleştiğine inanılmaktadır [58]. HIV'in iki ana türü olan HIV-1 ve HIV-2, genetik özellikleri ve epidemiyolojik örüntüleri ile birbirinden ayrılır. Küresel olarak en yaygın tip olan HIV-1, ayrıca birden fazla grup ve alt tip olarak sınıflandırılmaktadır [59].

HIV'in bulaşması, kan, sperm, vajinal sıvılar ve anne sütü dahil olmak üzere virüs içeren belirli vücut sıvılarıyla temas yoluyla gerçekleşir. Yaygın bulaşma yolları arasında korunmasızcinsel ilişki, damar içi uyuşturucu kullanıcıları arasında kontamine iğne veya şırıngaların paylaşılması ve hamilelik, doğum veya emzirme sırasında anneden çocuğa bulaşma yer almaktadır [60].

HIV, bağışıklık sistemini, özellikle de CD4-pozitif T hücrelerini hedef alarak ilerleyici bağışıklık fonksiyon bozukluğuna ve nihayetinde fırsatçı enfeksiyonlar, maligniteler ve HIV ile ilişkili diğer komplikasyonlarla karakterize edinilmiş immün yetmezlik sendromunun (AIDS) gelişmesine yol açar. HIV enfeksiyonunun klinik seyri tipik olarak asemptomatik aşamalar, akut enfeksiyon, kronik enfeksiyon ve tedavi edilmezse nihayetinde AIDS ile ilerler[61].

Önleme, tedavi ve bakım alanındaki ilerlemelere rağmen HIV, dünya çapında önemli bir halk sağlığı yükü oluşturmaya devam etmektedir. Sahra Altı Afrika, HIV ile yaşayan tüm insanların yaklaşık üçte ikisinin bu bölgede ikamet ettiği en yoğun etkilenen bölge olmaya devam etmektedir [62]. Ancak HIV prevalansı, sosyo-ekonomik durum, sağlık hizmetlerine erişim, kültürel normlar ve HIV önleme stratejileri gibi faktörlerden etkilenerek ülkeler ve bölgeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir.

HIV salgınını ele alma çabaları, yeni antiretroviral ilaçlar, uzun etkili formülasyonlar, terapötik aşılar ve gen terapileri gibi yeni tedavi stratejileri ve maruziyet öncesi profilaksi (PrEP) ve maruziyet sonrası profilaksi (PEP) dahil olmak üzere HIV önlemeye yönelik yenilikçi yaklaşımlar geliştirmeye odaklanan devam eden araştırmalarla gelişmeye devam etmektedir. Bunlara ek olarak, HIV testlerinin ve bakım bağlantısının yaygınlaştırılması,bakımda kalma ve

tedaviye uyumun iyileştirilmesi ve HIV'in önlenmesi ve bakımının önündeki yapısal engellerin ele alınmasına yönelik çabalar, kapsamlı HIV programlarının temel bileşenleri olmaya devam etmektedir.

Sonuç olarak HIV; önleme, tedavi ve bakım alanlarında kaydedilen önemli ilerlemelere rağmen karmaşık bir küresel sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. HIV enfeksiyonunun kökenini, bulaşmasını, patogenezini, epidemiyolojisini ve yönetimini anlamak, HIV insidansını azaltmayı, HIV ile yaşayan insanlar için sağlık sonuçlarını iyileştirmeyi ve nihayetinde Birleşmiş Milletler Sürdürülebilir Kalkınma Hedeflerinde [62] belirtildiği gibi 2030 yılına kadar HIV salgınını sona erdirmeyi amaçlayan kanıta dayalı müdahaleleri ve politikaları bilgilendirmek için gereklidir.

2.4.7. Influenza A

Orthomyxoviridae ailesinin bir üyesi olan İnfluenza A virüsü, mevsimsel salgınlara ve zaman zaman önemli morbidite ve mortalite ile seyreden pandemilere neden olma kabiliyeti nedeniyle küresel halk sağlığı için zorlu bir sorun olmaya devam etmektedir. Evrimsel kalıpları, konak adaptasyon mekanizmaları ve küresel dağılımı da dahil olmak üzere buvirüsün dinamiklerini anlamak, etkili önleme ve kontrol stratejileri için çok önemlidir.

İnfluenza A virüsü, öncelikle bölümlere ayrılmış RNA genomuna atfedilen dikkate değer bir genetik esneklik sergiler. Krammer ve arkadaşları [63] bu genetik çeşitliliğin iki ana süreçten kaynaklandığını açıklamaktadır. Yüzey glikoproteinleri hemaglutinin (HA) ve nöraminidazdaki (NA) nokta mutasyonları tarafından yönlendirilen antijenik sürüklenme ve farklı influenza A virüsleri arasında gen segmentlerinin yeniden sınıflandırılmasını içeren antijenik kayma. Taubenberger ve Kash [64] pandemi potansiyeline sahip yeni influenza suşlarının ortaya çıkmasında konak adaptasyonunun önemini vurgulamaktadır. Kuş türleri, özellikle de yabani kuşlar, influenza A virüsleri için doğal rezervuar görevi görerek türler arası bulaşmayı ve genetik çeşitliliöği kolaylaştırmaktadır [65].

İnfluenza A virüsleri, ılıman bölgelerde her yıl meydana gelen mevsimsel salgınlar ve tropikal bölgelerde endemik dolaşım ile geniş bir coğrafi dağılım sergilemektedir. Webster ve Govorkova [66], yeni ortaya çıkan influenza virüslerinin oluşturduğu sürekli tehdidin, sürekli gözetim ve hazırlık çabalarını gerektirdiğini vurgulamaktadır. H1N1pdm09 virüsü gibi yeni influenza türlerinin ortaya çıkması, influenza salgınlarının öngörülemeyen doğasının ve proaktif gözetim ve müdahale önlemlerinin öneminin altını çizmektedir.

Aşılama, küresel sürveyans verilerine dayalı olarak dolaşımdaki suşlara göre uyarlanmış yıllık aşı formülasyonları ile influenza önlemenin temel taşı olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, aşıların etkinliği antijenik kayma ve değişim nedeniyle tehlikeye girebilir, bu da yeni

aşı teknolojileri ve evrensel aşı adayları üzerinde sürekli araştırma yapılmasını gerektirir. Ayrıca, nöraminidaz inhibitörleri gibi antiviral ilaçlar, özellikle aşı bulunabilirliğinin sınırlı olabileceği pandemiler sırasında influenza enfeksiyonlarının yönetiminde kritik bir rol oynamaktadır.

İnfluenza A virüsü, hızla evrim geçirme, türler arası bulaşmaya maruz kalma ve mevsimsel salgınlara ve zaman zaman pandemilere neden olma kabiliyeti nedeniyle küresel halk sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmaya devam etmektedir. Evrimsel kalıpları, konakçı adaptasyon mekanizmaları ve küresel dağılımı da dahil olmak üzere influenza A virüs dinamiklerinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması, etkili önleme ve kontrol stratejilerinin geliştirilmesi için gereklidir. İnfluenza A virüsü biyolojisinin karmaşıklığını aydınlatmaya ve gözetim, aşılama ve tedavi yaklaşımlarını geliştirmeye yönelik devam eden araştırma çabaları, bu çok yıllık patojenin insan sağlığı üzerindeki etkisini hafifletmek için çok önemlidir.

2.4.8. Influenza B

Orthomyxoviridae ailesine ait olan Influenza B virüsü, küresel olarak solunum yolu enfeksiyonların önemli bir örneğidir.

Bir lipid çift tabakası içinde zarflanmış tek sarmallı bir RNA virüsü olan Influenza B virüsü, sekiz RNA segmentinden oluşan segmentli bir genoma sahiptir. Bu segmentler, viral replikasyon ve patogenez için çok önemli olan hemaglutinin (HA), nöraminidaz (NA), nükleoprotein (NP), matris proteini (M1) ve diğerleri başta olmak üzere temel viral proteinleri kodlar [67]. İnfluenza B virüsü iki farklı soy olarak sınıflandırılır: HA proteinindeki antijenik farklılıklara dayalı olarak B/Victoria ve B/Yamagata. Bu soylar, küresel olarak gözlemlenen periyodik değişimlerle birlikte, zaman içinde değişen yaygınlık modelleri sergilemektedir [67]. .İnfluenza B virüsünün evrimsel dinamikleri, HA ve NA genlerinde kademeli mutasyonların biriktiği antijenik sürüklenme ve gen segmentlerinin diğer türlerin influenza virüsleriyle yeniden birleşmesiyle kolaylaştırılan ara sıra antijenik kayma olaylarının bir kombinasyonu ile şekillenir [67]. Bu evrimsel süreçler, yeni viral suşların ortaya çıkmasına neden olmakta ve dolaşımdaki türlere karşı etkinliği korumak için düzenli gözetim çabalarını ve aşı bileşimlerinin güncellenmesini gerektirmektedir.

İnfluenza B virüsü, tipik olarak ılıman bölgelerde soğuk aylarda zirve yapan ve tropikal bölgelerde yıl boyunca dolaşım gösteren mevsimsel bulaşma modelleri sergiler [68]. Mevsimsel salgınlar sırasında influenza A virüsleri genellikle baskın olsa da, Influenza B virüsleri, özellikle çocuklar ve genç yetişkinler arasında influenza ile ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır [68]. Ayrıca, soy baskınlığındaki bölgesel farklılıklar, aşı suşu seçimini bilgilendirmek için sürekli izlemenin öneminin altını çizmektedir.

Aşılama, hem İnfluenza A hem de B virüslerine karşı koruma sağlayarak influenza önleme çabalarının temel taşı olmaya devam etmektedir. Mevsimsel influenza aşıları, hem İnfluenza A hem de B soylarından suşları içerecek şekilde, beklenen dolaşımdaki suşlarla uyumlu olacak şekilde her yıl güncellenmektedir [69]. Yüksek aşı etkinliği, dolaşımdaki suşların doğru tahmin edilmesine ve aşı üretiminin zamanında yapılmasına bağlıdır; bu da sağlam sürveyans sistemlerinin ve halk sağlığı kurumları ile aşı üreticileri arasındaki işbirliğine dayalı çabaların önemini vurgulamaktadır.

Sonuç olarak, İnfluenza B virüsü, virolojik karmaşıklığı, evrimsel dinamikleri ve önleme ve kontrol için çok yönlü yaklaşımlar gerektiren klinik etkisi ile önemli bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir. İnfluenza B biyolojisinin inceliklerini aydınlatmaya ve aşı stratejilerini geliştirmeye yönelik devam eden araştırma çabaları, influenza ile ilişkili hastalık yükünü ve toplumsal etkisini hafifletmek için çok önemlidir.

2.4.9. Zika Virüs

Esas olarak Aedes sivrisinekleri tarafından bulaştırılan bir flavivirüs olan Zika virüsü, enfekte annelerden doğan bebeklerde nörolojik bozukluklarla, özellikle de mikrosefali ile ilişkisi nedeniyle dünya çapında dikkat çekmiştir [70].

Zika virüsü ilk kez 1947 yılında Afrika'da Uganda'nın Zika Ormanı'nda sarı humma üzerine yapılan bir çalışma sırasında tanımlanmıştır. Virüs, 21. yüzyılda Pasifik Adaları ve Amerika'da salgınlar ortaya çıkana kadar nispeten karanlıkta kalmış ve halk sağlığı endişelerine yolaçmıştır. Son çalışmalar, virüsün genetik mutasyonlara uğramış olabileceğini ve potansiyel olarak ciddi nörolojik komplikasyonlara neden olma yeteneğini artırdığını göstermektedir [71] Zika virüsünün bulaşması öncelikle enfekte Aedes sivrisineklerinin, özellikle de Aedes aegypti ve Aedes albopictus'un ısırması yoluyla gerçekleşmektedir. Bununla birlikte, cinsel, perinatal ve kan transfüzyonu gibi diğer bulaşma şekilleri de belgelenmiştir. Vektörler, konakçılar ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimi anlamak, virüsün yayılmasını kontrol etmek için çok önemlidir

Zika virüsü, Güney Amerika, Güneydoğu Asya ve Pasifik Adaları'nda bildirilen salgınlarla birlikte dünya çapında çeşitli bölgelerde belgelenmiştir. Virüsün yayılması iklim değişikliği, kentleşme ve uluslararası seyahat gibi faktörlerden etkilenmektedir. Epidemiyolojik sürveyans ve vektör kontrol önlemleri, Zika virüsü salgınlarının etkisini izlemek ve azaltmak için gereklidir [71].

Zika virüsü enfeksiyonunun patogenezi viral faktörler, konakçı bağışıklık tepkileri ve doku tropizmi arasındaki karmaşık bir etkileşimi içerir. Enfekte bir sivrisineğin ısırmasıyla bulaşan virüs, ilk olarak aşılama bölgesindeki yerel deri hücrelerini ve bağışıklık hücrelerini hedef alır

[72].

Zika virüs enfeksiyonunun ayırt edici özelliklerinden biri, virüsün çeşitli yollarla merkezi sinir sistemine (MSS) erişim sağladığı nörotropizmidir. Çalışmalar, Zika virüsünün nöral progenitör hücreleri ve nöral kök hücreleri doğrudan enfekte ederek nörogelişimsel anormalliklere yol açabileceğini göstermektedir.Ayrıca virüs, MSS'yi istila etmek için retrograd aksonal taşınımı kullanabilir veya kan-beyin bariyerini aşabilir [73].

Zika virüsü enfeksiyonlarının çoğu asemptomatiktir veya ateş, döküntü, eklem ağrısı ve konjonktivit gibi hafif, grip benzeri semptomlarla kendini gösterir. Bununla birlikte, Guillain-Barré sendromu ve yenidoğanlarda mikrosefali ve diğer nörolojik anormalliklerle karakterize konjenital Zika sendromu gibi ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir. Hamile kadınlar özellikle savunmasızdır, bu da doğum öncesi tarama ve sağlık müdahalelerinin önemini vurgulamaktadır [70].

Sonuç olarak Zika virüsü, özellikle hamile kadınlar ve bebekler gibi hassas popülasyonlarda ciddi nörolojik komplikasyonlara yol açma potansiyeli nedeniyle önemli bir halk sağlığı tehdidi oluşturmaktadır. Zika virüsü salgınlarının etkisini azaltmak ve halk sağlığını korumak için kapsamlı gözetim, vektör kontrol stratejileri ve araştırma çabaları zorunludur.

2.4.10. Covid-19

2019'un sonlarında ortaya çıkmasından bu yana, 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) küresel bir pandemiye dönüşerek dünya çapında halk sağlığı sistemlerine ve toplumsal normlara meydan okuyor.

COVID-19'un kökenleri, bir hayvan rezervuarından zoonotik bulaşmanın muhtemelen salgını başlattığı Çin'in Wuhan kentindeki bir deniz ürünleri pazarına kadar uzanmaktadır [74]. Daha sonra yapılan genomik analizler, yarasa koronavirüsleriyle yakından ilişkili yeni bir betakoronavirüs olan SARS-CoV-2'yi etken ajan olarak tanımlamıştır [75]. Virüs, insan konakçılara adaptasyonunu kolaylaştıran nokta mutasyonları ve genomik rekombinasyon olayları da dahil olmak üzere doğal evrimi gösteren genomik özellikler sergilemektedir [76]. COVID-19, insandan insana bulaşma ile beslenen ve küresel seyahat ağları tarafından kolaylaştırılan uluslararası sınırlar boyunca hızla yayıldı. Epidemiyolojik çalışmalar, virüsün yayılma dinamiklerini aydınlatarak solunum damlacıklarının, fomit bulaşmanın ve asemptomatik taşıyıcıların yayılmadaki rolünü vurgulamıştır [22]. Nüfus yoğunluğu, sosyoekonomik durum ve halk sağlığı müdahaleleri gibi faktörlerden etkilenen farklı coğrafi bölgelerde bulaşma oranlarında farklılıklar gözlemlenmiştir.

COVID-19'un patogenezi, SARS-CoV-2 virüsü ile konakçı bağışıklık tepkisi arasında karmaşık bir etkileşimi içerir ve asemptomatik enfeksiyondan şiddetli solunum yolu hastalığına

ve çoklu organ disfonksiyonuna kadar geniş bir klinik belirtiler yelpazesine yol açar.

SARS-CoV-2, konakçı hücrelere öncelikle spike (S) proteininin solunum epitel hücrelerinin yüzeyinde yüksek oranda eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ADE2) reseptörüne bağlanması yoluyla giriş kazanır [77]. Reseptör bağlanmasının ardından virüs, membran füzyonuna uğrayarak RNA genomunu konak hücre sitoplazmasına bırakır. Viral RNA replikasyonu ve transkripsiyonu konak hücre mekanizması içinde gerçekleşerek viral proteinlerin ve genomik RNA'nın üretimine yol açar.

COVID-19'un klinik spektrumu asemptomatik enfeksiyondan pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonlarla birlikte ciddi solunum yolu hastalığına kadar uzanmaktadır. Pandemiye karşı halk sağlığı müdahaleleri, sosyal mesafe, maske zorunlulukları, seyahat kısıtlamaları ve aşılama kampanyaları gibi önlemleri kapsayan geniş bir yelpazede çeşitlilik göstermiştir [78].

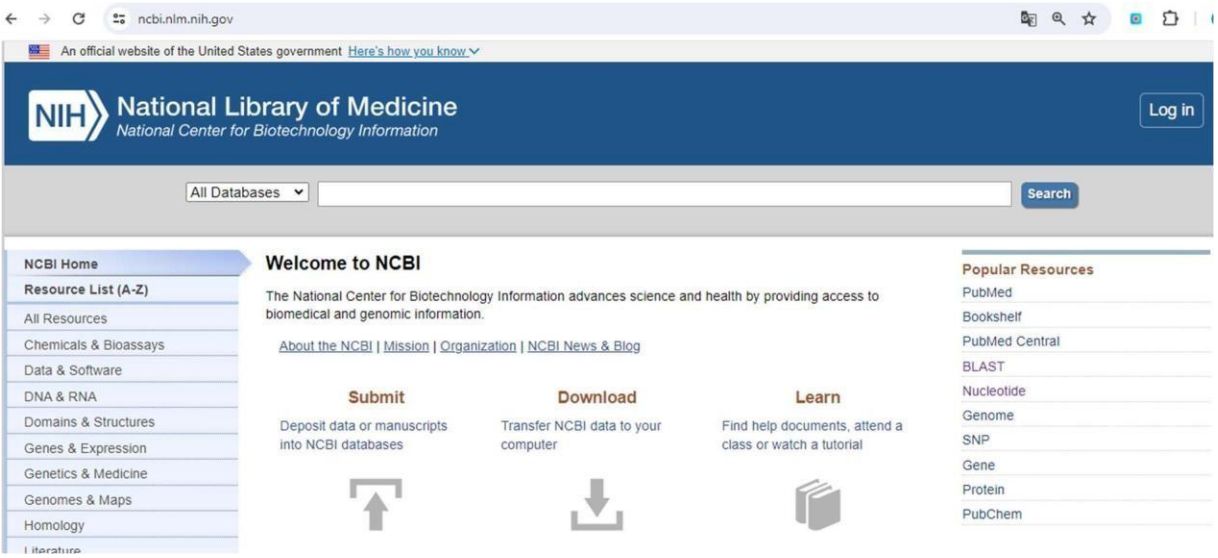
COVID-19'un küresel etkisi, halk sağlığı alanının ötesine geçerek derin ekonomik, sosyal ve siyasi sonuçları da kapsamaktadır. Bulaşmayı engellemek için uygulanan sokağa çıkma yasakları ve karantina önlemleri tedarik zincirlerini bozmuş, endüstrileri yok etmiş ve önceden var olan eşitsizlikleri daha da kötüleştirmiştir [79]. Dahası, pandemi sağlık, eğitim vetemel hizmetlere erişimdeki yapısal eşitsizlikleri ortaya çıkarmış, marjinalleşmiş toplulukları ve savunmasız nüfusları orantısız bir şekilde etkilemiştir.

Sonuç olarak COVID-19, küresel sağlık, ekonomi ve toplumun birbirine bağlılığının altını çizen, 21. yüzyılın paradigmatik bir sorununu temsil etmektedir. Salgının çok yönlü boyutlarının ele alınması, bilimsel araştırma, uluslararası iş birliği ve sosyal dayanışmaya dayanan koordineli, kanıta dayalı bir yaklaşım gerektirmektedir.

2.5. Temel Biyoinformatik Araçları ve Veri Tabanları (PubMed Research)

2.5.1. PubMed: Biyoinformatik Araştırmalarında Önemli Bir Kaynak

Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi (NCBI) tarafından sağlanan PubMed, biyomedikal ve fen bilimleri literatürü için hayati bir kaynaktır. Bu kapsamlı veri tabanı, araştırma makalelerini, klinik çalışmaları ve incelemeleri kapsayan 30 milyondan fazla alıntıya erişim sunmaktadır (Şekil 2.1). PubMed'in kapsamlı yapısı, onu bulaşıcı hastalıkların küresel dağılımını araştıran araştırmacılar için vazgeçilmez kılmaktadır. Kullanıcıların anahtar kelimeler, araştırmacılar ve yayın tarihleri gibi çeşitli arama parametrelerini kullanarak karmaşık sorgular gerçekleştirmesine olanak tanıyarak ilgili ve spesifik veri kümelerinin alınmasını sağlar.

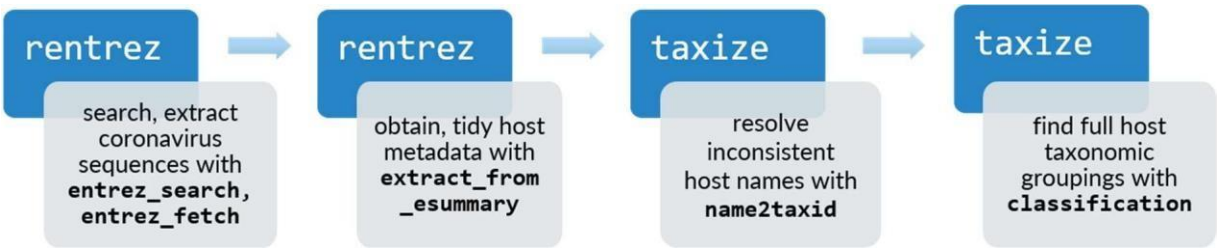


Şekil 2. 1: NCBI veritabanı genel yüzü ve erişim olanakları.

PubMed'i biyoinformatikte etkin bir şekilde kullanmak için araştırmacılar genellikle R'deki "rentrez" paketini kullanmaktadır. Bu paket, NCBI veritabanlarına programatik erişimi kolaylaştırarak kullanıcıların veri alma işlemlerini otomatikleştirmesine olanak tanır. Örneğin,2003 ve 2023 yılları arasında yayınlanan bulaşıcı hastalık makaleleri için bir sorgu sorunsuz bir şekilde yürütülebilir ve başlıklar, araştırmacılar, özetler ve yayın tarihleri gibi ayrıntılı bilgiler elde edilebilir. Bu tür verileri sistematik olarak toplama ve analiz etme yeteneği, hastalık dinamiklerini ve dağılımını anlamayı amaçlayan büyük ölçekli çalışmalar için çok önemlidir.

2.5.2. Rentrez Paketi

R'deki "rentrez" paketi, biyoinformatik araştırmacıları için PubMed de dahil olmak üzere NCBI veritabanlarıyla verimli ve otomatik bir şekilde etkileşime girmelerini sağlayan güçlü bir araçtır. Bu paket, veri çıkarma sürecini basitleştirerek araştırmacıların belirli arama kriterleri tanımlamasına, tarih aralıkları belirlemesine ve ilgili yayın verilerini elde etmek için sonuçları filtrelemesine olanak tanır (Şekil 2.2). Araştırmacılar "rentrez"i kullanarak veritoplamayı kolaylaştırabilir, PubMed'den bilgileri manuel olarak aramak ve almak için gerekenzamanı ve çabayı azaltabilir.



Şekil 2. 2: Rentrez paketi ve komutlarına ait genel profil.

Örneğin, bulaşıcı hastalıkların küresel dağılımını araştıran araştırmacılar, COVID-19, hepatit, pnömoni, grip ve Ebola gibi belirli patojenler hakkında veri elde etmek için "rentrez "i kullanabilir. Paket, her yayın için başlıklar, araştırmacılar, yayın tarihleri ve özetler dahil olmak üzere ayrıntılı verileri alır.

Bu veriler daha sonra daha fazla analiz ve görselleştirme için kullanılabilir ve zaman içindeki araştırma eğilimleri ve coğrafi dağılım hakkında içgörüler sağlar. "rentrez"in otomasyon yetenekleri, onu biyoinformatik çalışmaları için önemli bir araç haline getirerek araştırmacıların büyük veri kümelerini kolaylıkla ve doğrulukla ele almasını sağlar.

2.5.3. Epidemiyolojide Veri Analizi ve Görselleştirme Örneklemleri

2.5.3.1. R Programlama Dili

R, kapsamlı veri analizi ve görselleştirme yetenekleri nedeniyle biyoinformatik ve epidemiyolojide yaygın olarak kullanılan güçlü bir programlama dilidir. Çok sayıda kütüphane ve paket ile R, araştırmacıların karmaşık veri kümelerini etkili bir şekilde işlemesine, analiz etmesine ve görselleştirmesine olanak tanır. "ggplot2" temel paketler, bulaşıcı hastalık araştırmalarındaki eğilimleri ve kalıpları ortaya çıkaran ayrıntılı grafikler ve çizelgeler oluşturmak için özellikle yararlıdır.

"ggplot2" R'de çok yönlü bir veri görselleştirme paketidir ve araştırmacıların dağılım grafikleri, çizgi grafikleri, çubuk grafikleri ve ısı haritaları dahil olmak üzere çok çeşitli grafikler oluşturmasına olanak tanır. Bu paket, kapsamlı özelleştirmeye olanak tanıyarak araştırma bulgularını net bir şekilde ileten yayın kalitesinde görselleştirmeler üretmeyi mümkün kılar. Örneğin, araştırmacılar "ggplot2"yi kullanarak zaman içinde çeşitli bulaşıcı hastalıklarla ilgili yayınların sayısını görselleştirebilir, araştırma odağındaki eğilimleri ve değişimleri vurgulayabilir.

2.5.3.2. GraphPad Prism Yazılımı

GraphPad Prism, biyoinformatik araştırmacıları için gelişmiş istatistiksel analiz ve veri görselleştirme yetenekleri sunan bir başka temel araçtır. Biyomedikal araştırmalarda yaygın olarak kullanılan Prism, sezgisel bir arayüz ve sağlam analitik özellikler sunarak karmaşık veri kümelerini işlemek ve yorumlamak için idealdir.

Prism, araştırmacıların t-testleri, ANOVA, regresyon analizi ve parametrik olmayan testler dahil olmak üzere çeşitli istatistiksel testler yapmasına olanak tanır. Bu testler, yayın verilerini analiz etmek ve önemli eğilimleri ve farklılıkları belirlemek için çok önemlidir. Örneğin Prism, yayın verileri üzerinde varyans analizi ve normalleştirme yapmak için kullanılabilir ve zaman içinde veya coğrafi bölgeler arasında önemli eğilimleri ve farklılıkları ortaya çıkarır.

GraphPad Prism, istatistiksel yeteneklerinin yanı sıra veri görselleştirme konusunda da üstündür. Dağılım grafikleri, çubuk grafikler ve hayatta kalma eğrileri de dahil olmak üzere çok çeşitli özelleştirilebilir grafik türleri sunarak araştırmacıların verilerinin net ve bilgilendirici görsel temsillerini oluşturmalarını sağlar. Prism'in aynı anda birden fazla veri kümesini işleme yeteneği, onu farklı hastalıklar veya coğrafi bölgelerdeki yayın eğilimlerini karşılaştırmak gibi karşılaştırmalı analizler için özellikle yararlı kılmaktadır. Bu özellikler GraphPad Prism'i biyoinformatik çalışmaları için paha biçilmez bir araç haline getirerek hem veri analizini hem de görselleştirmeyi geliştirir.

Biyoinformatik, karmaşık veri kümelerini analiz etmek ve yorumlamak için güçlü araçlar ve metodolojiler sağlayarak bulaşıcı hastalık araştırmalarını dönüştürmüştür. Araştırmacılar PubMed gibi veri tabanlarından, “rentrez” gibi ekstraksiyon araçlarından ve GraphPad Prism gibi istatistiksel yazılımlardan yararlanarak bulaşıcı hastalıkların küresel dağılımına ilişkin değerli içgörüler ortaya çıkarabilmektedir. Biyoinformatik yaklaşımların epidemiyolojik çalışmalarla entegrasyonu, hastalık dinamiklerine ilişkin anlayışımızı geliştirmeyi, halk sağlığı stratejilerini bilgilendirmeyi ve nihayetinde küresel sağlık sonuçlarını iyileştirmeyi vaat etmektedir. Mevcut tez çalışmasında virüs ve bakteriyel bulaşıcı insan hastalıklarının 2003-2023 yılları arasındaki dağılımının global anlamda değerlendirmeleri amacıylabiyoinformatik ve istatiksel yaklaşımlar kullanılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Materyal ve Verilerin Niteliği

Mevcut tez çalışmasında 2004-2023 yılları arasında dünya genelinde en önemli viral ve bakteriyel insan hastalıklarının raporlanma dağılımlarının analizi için biyoinformatik ve istatistiksel seviyelerde bir araştırma gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.1). Bu amaç doğrultusunda çeşitli hastalıklarla ilişkili arama ölçütleri ve yazılımlar kullanılmıştır. Hastalıkların araştırılmasında kullanılan anahtar kelimeler şu şekilde ayarlanmıştır:

"*E. coli* enfeksiyonları",
"Gastritis ve *H. pylori*",
"meningococcus",
"tuberclosis",
"Ebola",

"HIV",

"Influenza A",

"Influenza B",

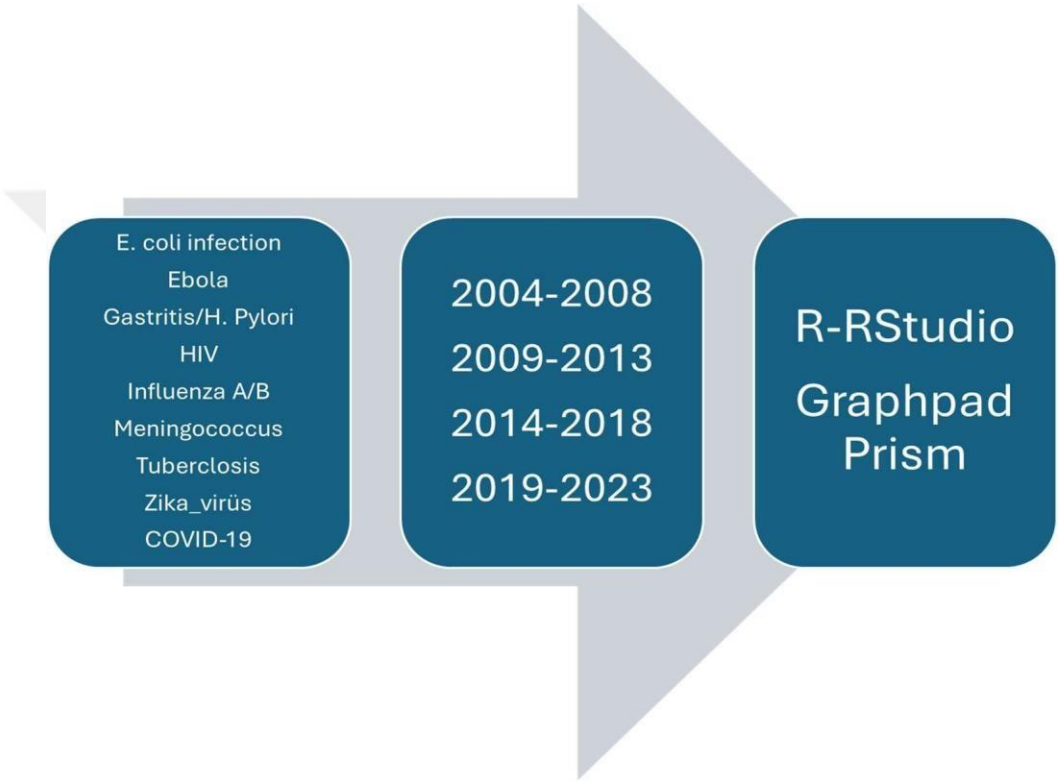
"Zika virus"

Ve "COVID-19".

Yıllar bazında ise dört ayrı beş yıllık blok kullanıldı:
2004-2008,
2009-2013,

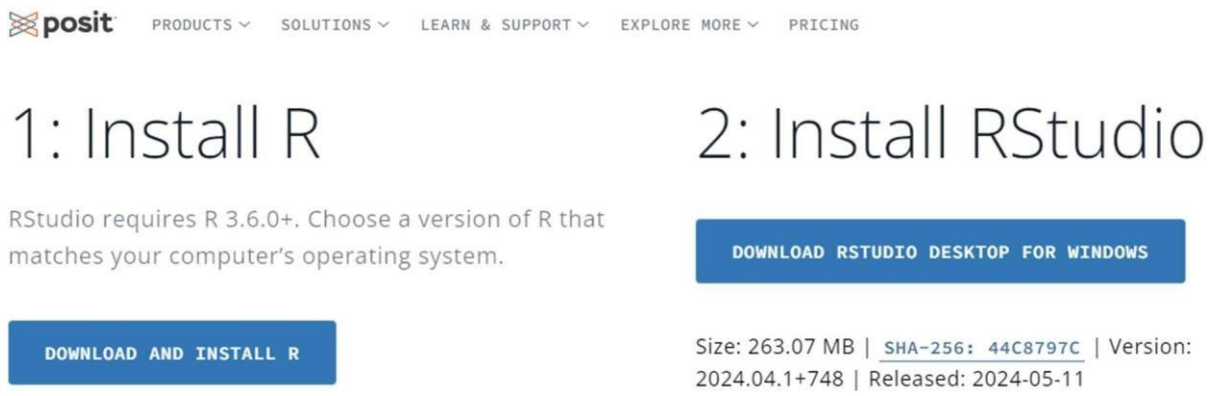
2014-2018 ve

2019-2023.



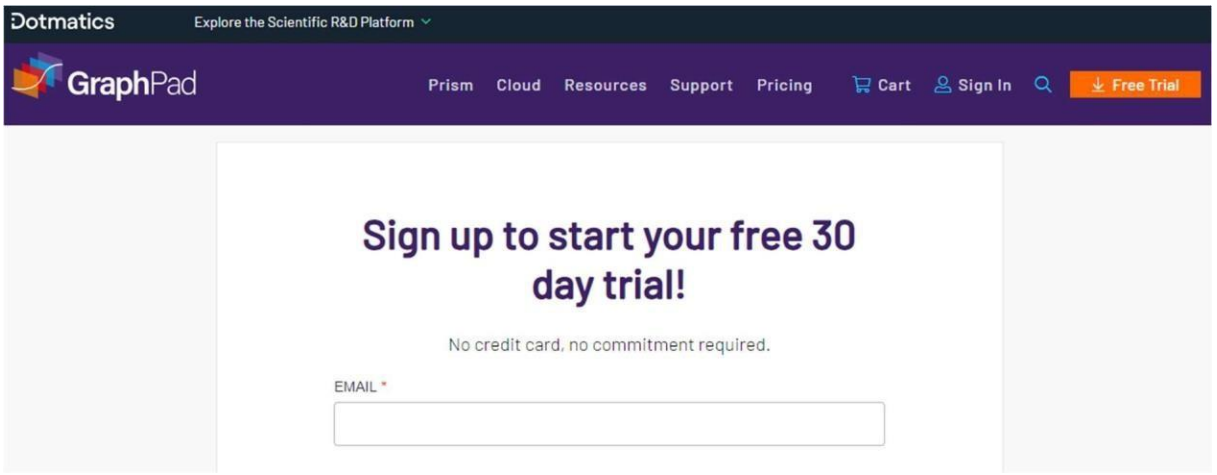
Şekil 3. 1: Çalışmanın metodolojisinin genel görünümü

R programlama dili ve RStudio yazılımı öncelikli olarak "rentrez" ve "xlsx/readxl" paketleri yardımıyla pubmed veritabanında bilimsel makalelerin yıllar bazında çekilmesi ve elde edilmesinden kullanıldı. R ve RStudio yazılımları ise https://posit.co/download/rstudio-desktop/ internet sitesi üzerinden önce R devamında ise RStudio yazılımları önergeler takip edilerek kuruldu (Şekil 3.2). İstatistiksel analizler için gerekli paket ve modüller ise CRAN, GITHUB veya devtools çevrelerinden indirilerek kuruldu. Temel bileşen analizi ise tekrar R programlama dili ve RStudio aracılığıyla "readxl", "ggplot2", "ggbiplot" ve "devtools" paket/çevreleri kullanılarak gerçekleştirildi [80].



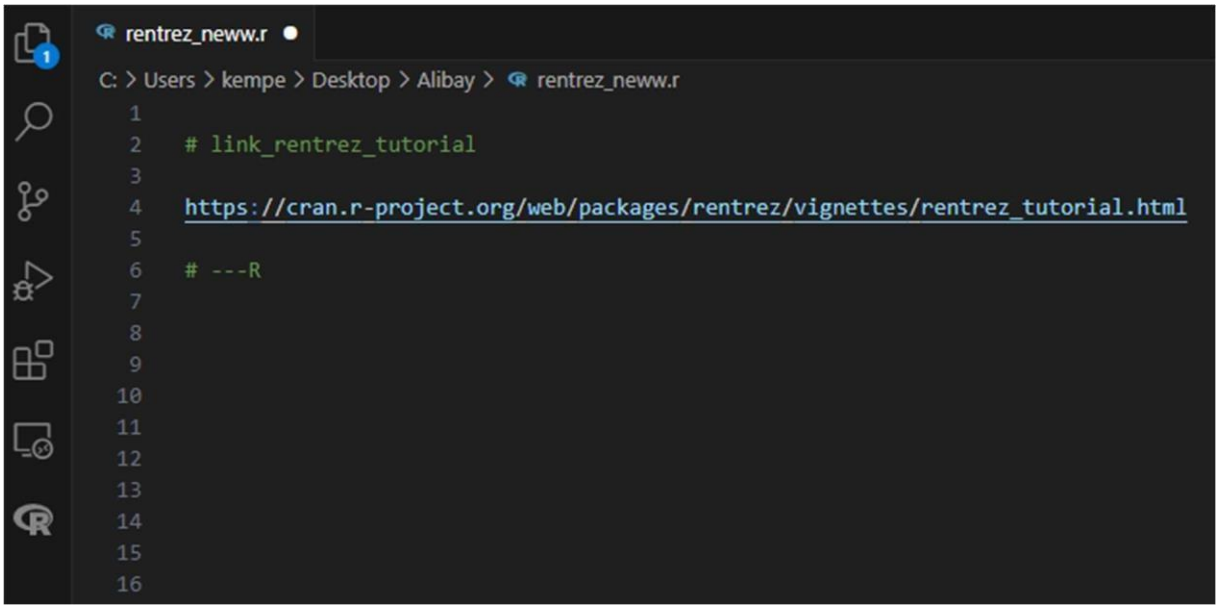
Şekil 3. 2: R ve RStudio programlarının https://posit.co/download/rstudio-desktop/ internet sitesi üzerinden kurulumu

Graphpad Prism 9.0 yazılımı hem hastalıkların tek tek hem de bütüncül değerlendirilmesinde sırasıyla kolon istatistikleri (ing., "descriptive statistics", ortalama ve sapma değerlerinineldesi), normalizasyon testleri (parametrik/non-parametrik analizler; Shapiro-Wilk testi) ve Tek-Yönlü Varyans Analizleri ("One-Way ANOVA") için kullanıldı. Graphpad Prism 9.0 yazılımı https://www.graphpad.com/demos/ internet sitesi üzerinden demo olarak 30 günlükkayıt hakkı ile indirildi [81] ve kişisel bilgisayara önerile takip edilerek kuruldu (Şekil 3.2).



Şekil 3. 3: Graphpad Prism yazılımı indirme sayfası (https://www.graphpad.com/demos/).

Çalışmada ayrıca kodların ve komutların hazırlanması, kontrolü ve yazımı amacıyla Visual Studio Code (VSC, "https://code.visualstudio.com/") programı kullanıldı. R programlama dili ile uyumluluğun sağlanması amacıyla R modülü kurulup aktive edildi (Şekil 3.4).



Şekil 3. 4: VSC programında "r" formatındaki text dosyası görünümü.

3.2. Rentrez paketi kullanılarak R ile Hastalıklara İlişkin Verilerin Eldesi

Şekil 3.1'de belirtilen viral ve bakteriyel hastalıklar için R programlama dili aracılığıyla pubmed veri tabanı üzerinden bilimsel makalelere ait niceliksel veriler elde edildi. Rentrez paketi NCBI/GenBank ilintili kaynaklara açık erişim sağlayabilen bir araştırma modülüdür [82]. Bu modüller arasından anahtar kelimeler, makale özeti ve makale başlıkları üzerinden tarama yapabilme yeteneği olan "pubmed" modülü araştırmada kullanıldı (Şekil 3.5). Pubmed modülünden veri çekmek için öncelikli olarak kütüphaneden "library" komutu ile "rentrez" paketi çağırıldı. Devamında modüllerin/kütüphanelerin kontrolü amacıyla herhangi bir değişken tanımlanmaksızın "entrez_dbs()" komutu ile kütüphaneler kontrol edildi. Kütüphane mevcudiyetinin ve uyumluluğunun görülmesinin ardından öncelikli olarak mantıksal döngülere aktarılmadan önce "YEAR" ve "PDAT" ifadeleri temelde Şekil 3.6'te verilen değişkenler dahilinde tarandı ve bu şekilde istenilen verilere ulaşılıp ulaşılamayacağı sorgulandı.

```
> library(rentrez)
> entrez_dbs()
 [1] "pubmed"          "protein"         "nuccore"         "ipg"
 [5] "nucleotide"      "structure"       "genome"          "annotinfo"
 [9] "assembly"        "bioproject"      "biosample"       "blastdbinfo"
[13] "books"           "cdd"             "clinvar"         "gap"
[17] "gapplus"         "grasp"           "dbvar"           "gene"
[21] "gds"             "geoprofiles"     "medgen"          "mesh"
[25] "nlmcatalog"      "omim"            "orgtrack"        "pmc"
[29] "popset"          "proteinclusters" "pcassay"         "protfam"
[33] "pccompound"      "pcsubstance"     "seqannot"        "snp"
[37] "sra"             "taxonomy"        "biocollections"  "gtr"
```

Şekil 3. 5: Rentrez paketinin ait alt veribankaları. Sarı ile işaretli olan "pubmed" modülüdür.

```
degisken_1 = entrez_search(db="pubmed",
                           term="Ebola AND 2019:2023[PDAT]",
                           retmax=100000)$count

degisken_2 = entrez_search(db="pubmed",
                           term="Ebola AND 2019:2023[PDAT]",
                           retmax=100000)$ids
```

Şekil 3. 6: R programlama dili için makale taramada gerçekleştirilen ölçüt ve yıllar için değişken tanımlama.

Pubmed üzerinden anahtar kelime ve araştırma yıllarına yanıt alındıktan sonra beşer yıllık bloklar için her bir hastalıkta anahtar kelime ve makale özetleri kapsamında makale basım sayıları elde edilmiştir. Bu amaçla fonksiyon içiren bir değişken oluşturuldu ve bir alt değişkenle birlikte fonksiyon tamamlandı. Maksimum makale sayısı 10.000 olarak belirlenirken, bu fonksiyon tüm hastalıklar için hem makale sayısı hem de makalelerin pubmed numaraları olan ids'leri için ayarlandı (Şekil 3.7).

```
> search_year <- function(year, term){
    query <- paste(term, "AND (", year, "[PDAT])")
    entrez_search(db="pubmed", term=query, retmax=10000)$count
 }
```

Şekil 3. 7: Rentrez paketinde makale verilerine ulaşmak için oluşturulan fonksiyon.

Fonksiyon tanımlandıktan sonraki basamak ise fonksiyon içindeki iki ekseni oluşturan "term" yani araştırma konusu ve "PDAT" makale basım yıllarını tanımlamaktı. Bu amaçla yıllar için "years" değişkeni tanımlanırken, anahtar kelime taraması için ise "papers" değişkeni "sapply" işlevi altında tanımlandı. Makale sayıları ise papers ifadesini terminalde doğrudan sorgulatarak print komutu ile alındı Makale ids ve rakamlarının kaydı "read_csv" ve "read_table" işlevleri kullanılarak veya doğrudan ".xlsx" ile ".txt" dosyalarına verilerin kopyalanıp aktarılması ile oluşturuldu (Şekil 3.8).

```
> year <- 2019:2023
> papers <- sapply(year, search_year, term="Ebola", USE.NAMES=FALSE)
> papers
```

Şekil 3. 8: Ebola hastalığı ile ilişkili olarak 2019-2023 yılları arasındaki makalelerin dökümantasyonu için tanımlanan değişkenler.

Şekil 3.8. kısaca Ebola hastalığı için 2019-2023 yılları arasındaki hastalık verilerinin matematiksel dokümantasyonunu sunmanın değişkenlerini göstermektedir. Bu verilerin grafik haline dökümünde ise "plot" işlevi kullanıldı. Plot işlevinde her yıl için farklı bir renk atanırken, *x* ekseni için yıllar (year) belirtilirken, *y* ekseni için makale sayıları (papers) belirtilmiştir (Şekil 3.9). "b: both" ifadesi ile hem örneklemler için noktalamalar hem de renk ile şekillerin oluşturulması hedeflenmiştir.

```
> plot(year, papers, type = "b", col= c("red",
'blue', 'yellow', 'orange','cyan'))
```

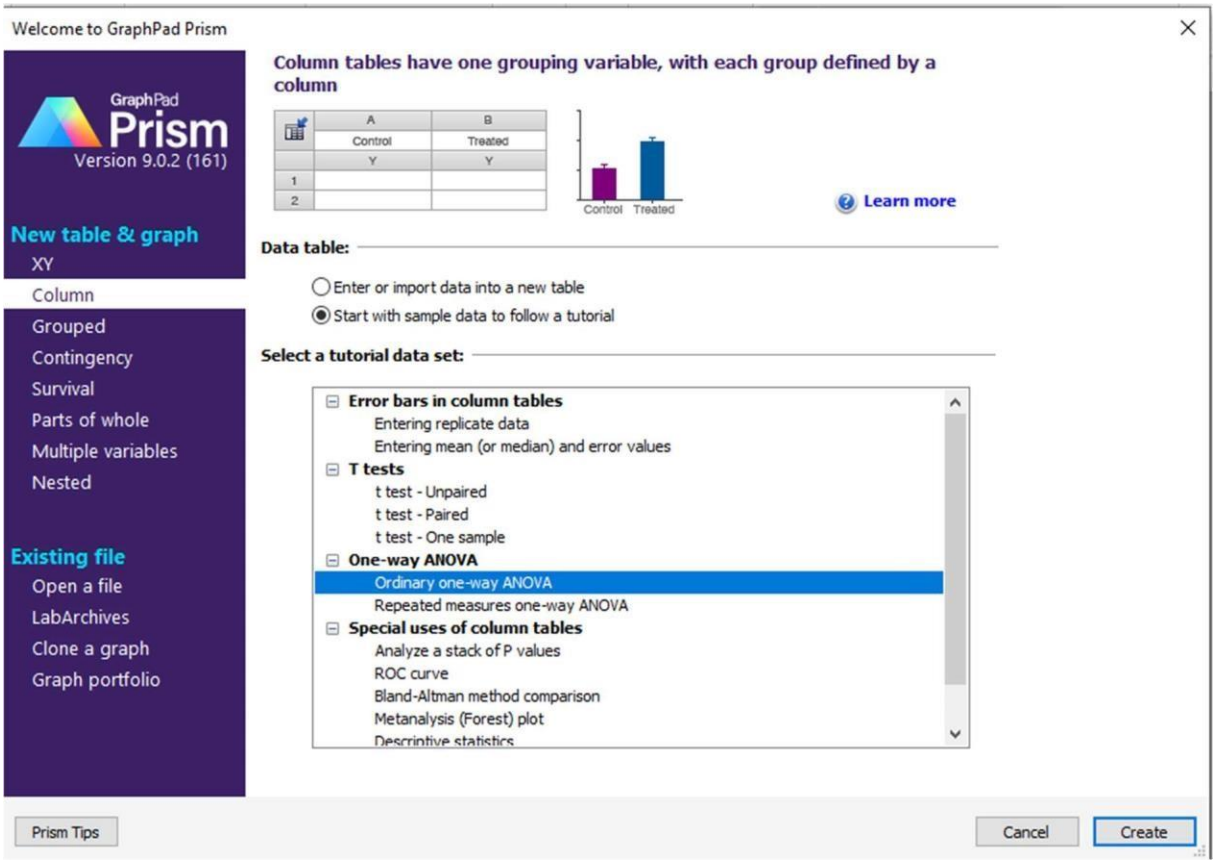
Şekil 3. 9: Plot çizimi için kullanılan kod.

Elde edilen grafikler ve her bir hastalık için ayrı ayrı ".svg" formatında kaydedilirken, yıllar bazındaki makale sayılarına ilişkin veriler ise yine her bir hastalık için kaydedildi ve sonraki basamaklarda istatistiksel olarak değerlendirmek amacıyla kullanıldı.

3.3. Kolon İstatistikleri

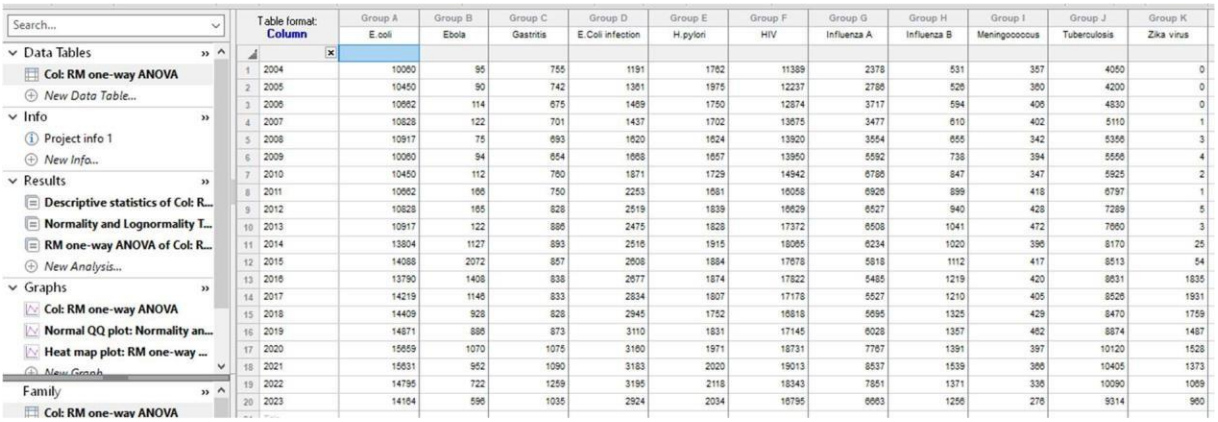
Çalışmada istatistiksel olarak farklı yıllar ve hastalıklara ait verilerin ayrı ayrı ve bütünleşik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Öncelikli olarak tüm hastalıklar yıllar bazında ayrı

olarak ele alınmıştır. Ortalama ve standart hata değerlerinin alınması amacıyla kolon istatistikleri (ing. "descriptive statistics/coloumn statistics") gerçekleştirildi. Çalışma ikiden fazla değişken içermesi sebebiyle varyans analizlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bu sebeple Graphpad Prism 9.0 yazılımına veriler işlenmesi için "kolon" veya "grup" seçeneklerinden birisi seçilip en alt ölçüt olarak tek-yönlü varyans analizi tercih edilmiştir (Şekil 3.10).



Şekil 3. 10: Graphpad Prism 9.0 yazılımında kolon istatistiği için veri setlerinni girilmeden önceki seçeneklerin belirlenmesi.

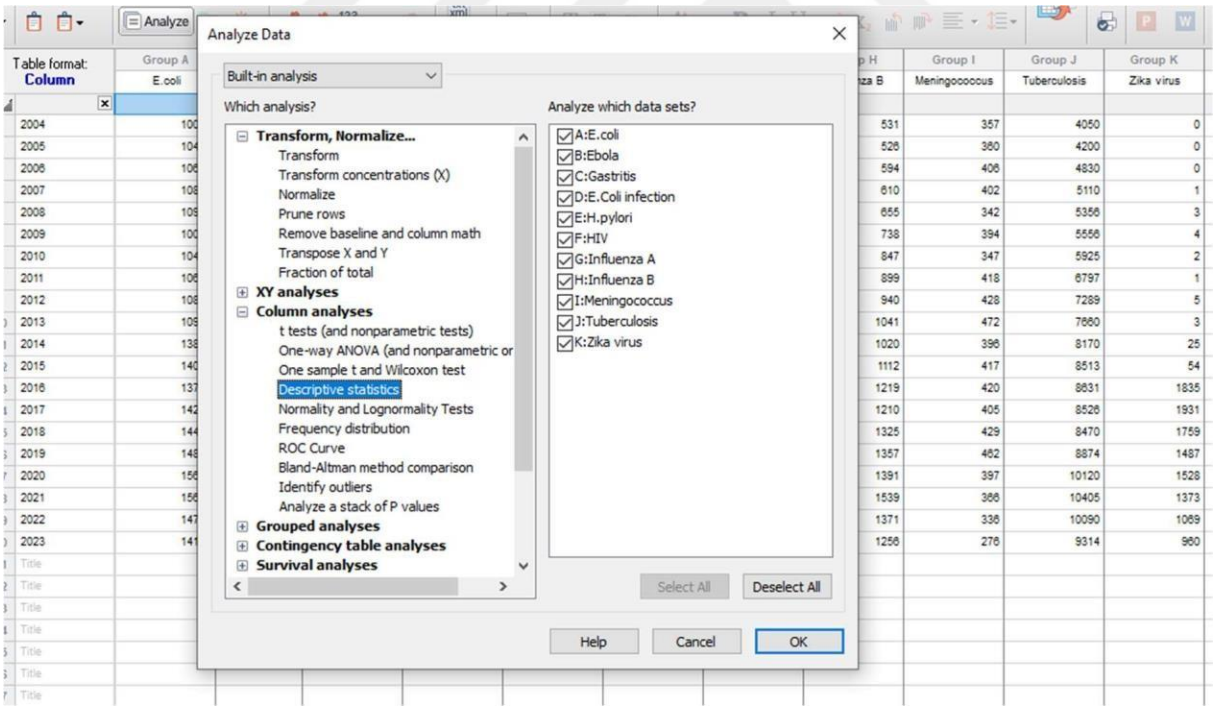
Tek-yönlü varyans analizi belirlendikten sonra açılan "datatable" kısmında yıllar alt dikey kolonda girilirken, yatay eksende hastalıklar ve etmenlerine ilişkin değişkenler tanımlanmıştır. Yıllar bazında değişkenlere denk gelen rentrez verileri dikey eksende kutulara işlendi (Şekil 3.11).



	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E	Group F	Group G	Group H	Group I	Group J	Group K
Table format: Column	E.coli	Ebola	Gastritis	E.Coli infection	H.pylori	HIV	Influenza A	Influenza B	Meningococcus	Tuberculosis	Zika virus
1	2004	10060	95	755	1191	1762	11389	2378	531	357	4050	0
2	2005	10450	90	742	1361	1975	12237	2786	526	360	4200	0
3	2006	10662	114	675	1469	1750	12874	3717	594	406	4830	0
4	2007	10828	122	701	1437	1702	13675	3477	610	402	5110	1
5	2008	10917	75	693	1620	1624	13920	3554	655	342	5356	3
6	2009	10060	94	654	1668	1657	13950	5592	738	394	5556	4
7	2010	10450	112	760	1871	1729	14942	6786	847	347	5925	2
8	2011	10662	166	750	2253	1681	16058	6926	899	418	6797	1
9	2012	10828	165	828	2519	1839	16629	6527	940	428	7289	5
10	2013	10917	122	886	2475	1828	17372	6508	1041	472	7660	3
11	2014	13804	1127	893	2516	1915	18065	6234	1020	396	8170	25
12	2015	14088	2072	857	2608	1884	17678	5818	1112	417	8513	54
13	2016	13790	1408	838	2677	1874	17822	5485	1219	420	8631	1835
14	2017	14219	1146	833	2834	1807	17178	5527	1210	405	8526	1931
15	2018	14409	928	828	2945	1752	16818	5695	1325	429	8470	1759
16	2019	14871	886	873	3110	1831	17145	6028	1357	462	8874	1487
17	2020	15659	1070	1075	3160	1971	18731	7767	1391	397	10120	1528
18	2021	15631	952	1090	3183	2020	19013	8537	1539	366	10405	1373
19	2022	14795	722	1259	3195	2118	18343	7851	1371	336	10090	1069
20	2023	14164	596	1035	2924	2034	16795	6663	1256	276	9314	960

Şekil 3. 11: Yıllar bazında rentrez verilerinin anahtar kelimelerin karşısına işlenmesine ait görüntü.

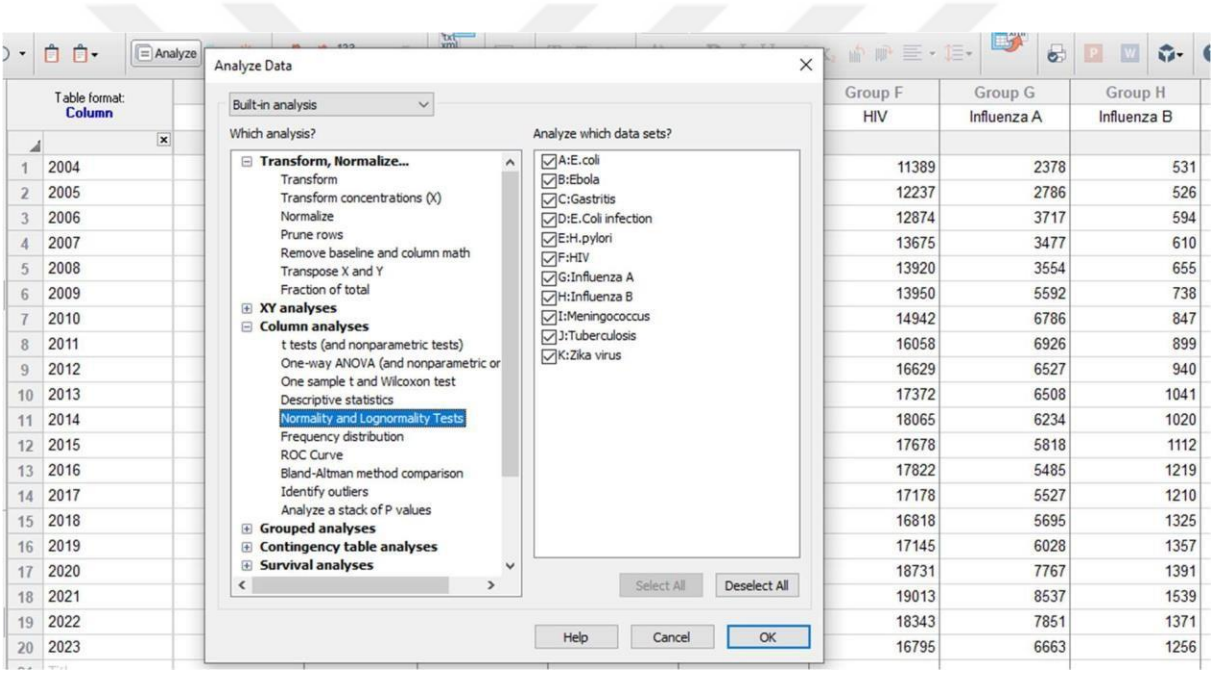
Veriler işlendikten sonra "analiz" seçeneğine girilip "descriptive statistics" seçeneği seçilerek ileri ölçütler olarak ortalama değer, standart hata, güven aralığı 0.05 seçildi ve her bir hastalık için istatistiksel değerler elde edildi (Şekil 3.12). Veriler "ortalama" ± "standart hata" kaydedildi ve ileriki basamaklarda bilimsel olarak anlamlı farklılıkların tespiti için not edildi.



Şekil 3. 12: Graphpad Prism 9.0 yazılımında Kolon istatistiklerinin seçimine ait görüntü.

3.4.Normalizasyon Analizleri

Mevcut çalışmada hastalıkların yıllar bazındaki dağılımına ilişkin makale sayılarına dair verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri set sayısının 50'nin altında olması sebebiyle Shapiro-Wilk testiyle gerçekleştirildi. Bu şekilde parametrik veya non-parametrik dağılımlar p>0.05 değeri baz alınarak test edildi. Kolon istatistikleri analizinde olduğu gibi işlenenveriler bu sefer "analiz" seçeneğinden sonra "normality and lognormality tests" modülü belirlendi (Şekil 3.13) ve devamında Shapiro-Wilk Testi seçildi. "p>.05" olan anahtar kelimeler için normal dağılım varlığı kabul edildi. Elde edilecek verilerin, yıllar bazından varyans analizleri kapsamında değerlendirilebilecek olası bilimsel olarak anlamlı ifade edilebilecek değişimlerin gözlemlenmesinde, ön bilgi verici olması umulmuştur.

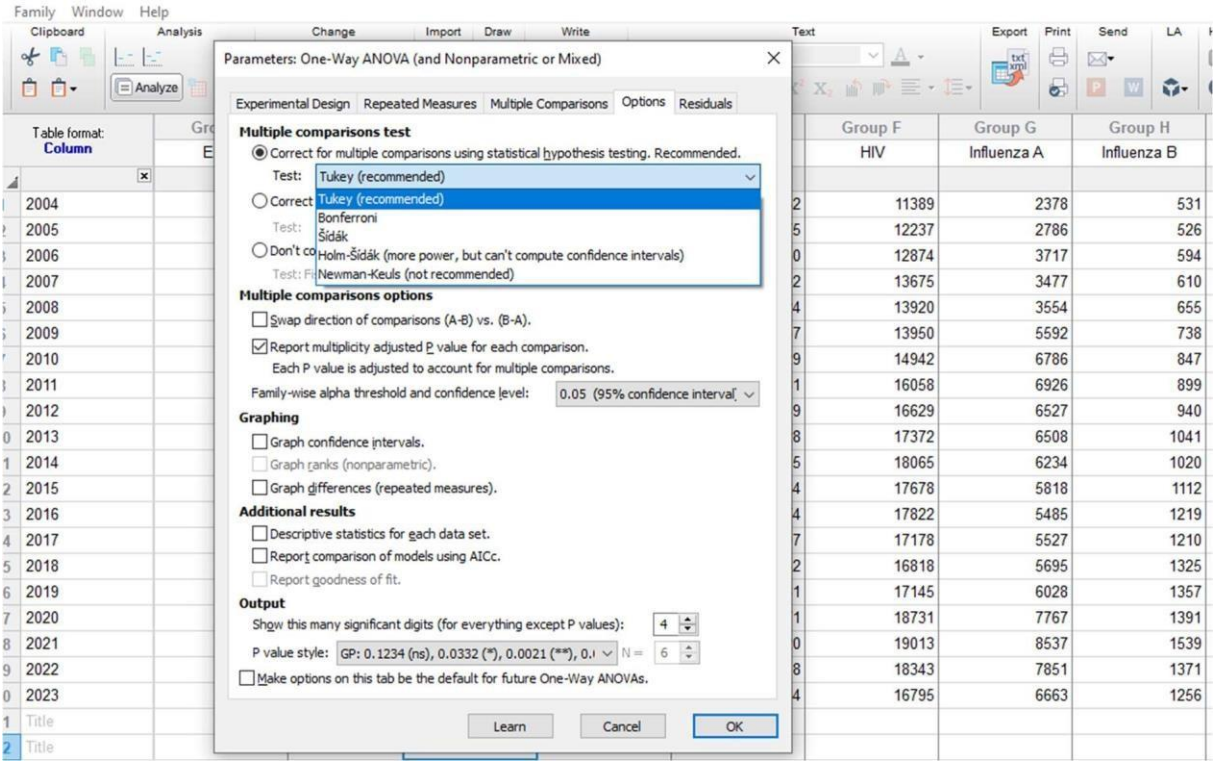


Şekil 3. 13: Graphpad Prism 9.0 yazılımından normal dağılım testinin seçilimine ait görüntü.

3.5. Varyans Analizleri

Kolon istatistikleri ve normalizasyon testlerine ilaveten Graphpad Prism 9.0 yazılımı ile tek yönlü varyans analizleri gerçekleştirildi. Herhangi bir *E. coli* temelli gen klonlama çalışmasından üropatojenik *E. coli* enfeksiyonlara dair geniş bir ölçekte araştırmalara dair veriler sunabilecek "*E. coli*" anahtar kelimesi ve *H. pylori* haricinde de gelişebilen "gastritis" hastalıkları çalışmada sırasıyla dış kontrol ve iç kontrol olarak tercih edilmiştir. Ancak genel anlamda varyans analizleri kapsamında çoklu karşılaştırmalar da bilimsel olarak anlamlıolarak

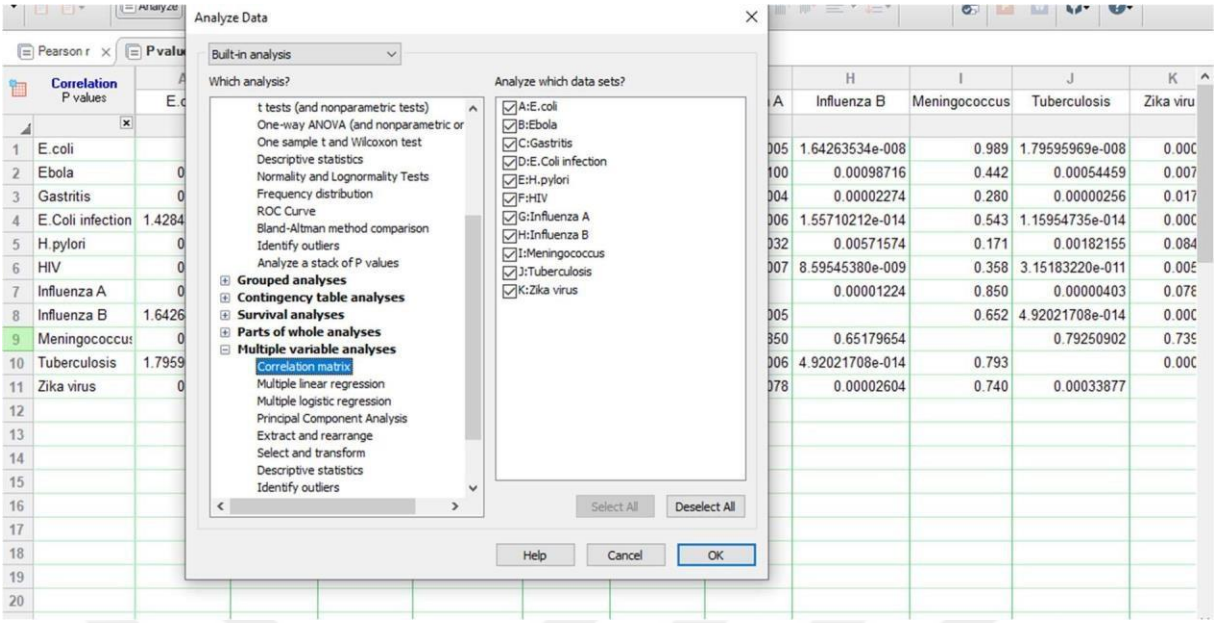
kabul edilebilmede ölçüt olarak belirlediğimiz $p<0.05$ ve güven aralığı 0.05 değerleri ele alınarak irdelendi. Bu amaçla veriler işlendikten sonra "analiz" seçeneğinden tek yönlü anova seçeneği seçildi ve ileri ölçütler ele alındı. Bu bağlamda "parametrik testler", "tüm kolonların birbiriyle karşılaştırıldı " ve "Tukey's post test" seçenekleri belirlendi (Şekil 3.14).



Şekil 3. 14: Tek yönlü varyans analizinde detaylı ölçütlerin seçilimine ait görüntü.

3.6. Hastalıkların Bütüncül Değerlendirilmesi ve Temel Bileşen Analizleri

Çalışmada anahtar kelime olarak hastalıklar ve etmenleri ile yıl blokları için elde edilen veriler Graphpad Prism 9.0 yazılımı ile bütüncül olarak varyans analizi ile değerlendirildikten sonra ısıl harita ve korelasyon matrisi elde edildi. Bu amaçla "çoklu değişken analizleri" seçeneğinden korelasyon matrisi analizleri seçildi (Şekil 3.15). Bağıntı kurulumu için gerekli olan r değerleri ve p değerleri için Pearson r ölçütü seçildi ve grafikler oluşturuldu. Pearson r değerlerinin $x<0$ ya da $x>0$ olması durumuna göre sırasıyla negatif ve pozitif olası korelasyonlar test edildi. Korelasyonun anlamlı olup olmadığı ise $p<0.05$ ölçütüne göre tanımlandı.



Şekil 3. 15: Korelasyon matrisinin Graphpad Prism aracılığıyla çıkarılması.

Temel bileşen analizlerinin yürütülmesi amacıyla RStudio yazılımı kullanıldı. Bu amaçla öncelikli olarak excel dosyası açılmasından grafiklerin oluşturulmasına kadar çeşitli paketler çağırıldı. Şekil 3.16 gerekli paketleri göstermektedir.

```
> library(readxl)
> library(ggplot2)
> library(ggpubr)
> library(tidyverse)
> library(rstatix)
> library(devtools)
> devtools::install_github("vqv/ggbiplot")
      (## eğer ggplot yoksa ##,
      ayrıca devtools kurulumu gerekli ise: install.packages("devtools"))
> library(ggbiplot)
```

Şekil 3. 16: RStudio'da PCA görselleri için çağırılan paketler.

Eksen sayısı ve eksenlerin yüzde (%) oranlarındaki dağılımlarının testi amacıyla öncelikli olarak bir değişken dahilinde excel dosyası açıldı. Açılan dosya görüntüle komutu ile görüldükten sonra grup tanımlaması yapıldı. Devamında ggbiplot "tbl" ya da "data.frame-tbl" ile çalışmadığından dolayı "data.frame" çevrimi gerçekleştirildi. Bu işlem yeni bir değişken

altında gerçekleştirildi. "prcomp" işlevi ile yeni bir değişken tanımlanarak eksenler için analiz komutu verildi ve grup ekseni deneysel gruplar olarak belirlendikten sonra ".svg" formatında ya da ".pdf" formatında şekiller aktarıldı (Şekil 3.17). % oranlarında eksen değerleri ve örneklerin kümelenimleri şekil üzerinde not edildi.

```
> PCA_1 <- read_excel("PCA_1.xlsx")
> View(PCA_1)
> colnames(PCA_1)[1]='Group'
> View(PCA_1)
> PCA1=as.data.frame(PCA_1)
> View(PCA1)
> pcaanalizi<-prcomp(PCA1[,2:12],center = T, scale. = T)
> ggbiplot(pcaanalizi, circle=TRUE,    groups=PCA1[,1])
> pdf('pcax.pdf', 20,20)
> ggbiplot(pcaanalizi, circle=TRUE,    groups=PCA1[,1])
> dev.off()
```

Şekil 3. 17: Temel bileşen analizi komutları.

Detaylı temel bileşen analizlerinde "factoextra" , "patchwork", "ggfortify" ve "cluster" paketleri kullanıldı. Bu paketler "autoplot", "clara", "fanny" ve "fam" işlevleri ile detaylandırılarak ikincil PCA grafikleri elde edildi (Şekil 3.18). Beş yıllık bloklar tek bir grup olarak atfedildikten sonra kümelendirilmiş 4 set halinde grafikler elde edildi.

```
library(readxl)
PCA_1 <- read_excel("PCA_1.xlsx")

library(ggfortify)
colnames(PCA_1)[1]="Groups"PCA1 =
as.data.frame(PCA_1)dx =
PCA1[2:12]
pca_res <- prcomp(dx, scale. = TRUE)
autoplot(pca_res)
autoplot(pca_res, data = PCA1, colour = 'Groups') autoplot(pca_res, data
= PCA1, colour = 'Groups', label = TRUE,label.size = 3)
autoplot(pca_res, data = PCA1, colour = 'Groups', loadings = TRUE)
autoplot(pca_res, data = PCA1, colour = 'Groups',
         loadings = TRUE, loadings.colour = 'blue',
         loadings.label = TRUE, loadings.label.size = 3)

library(cluster)
autoplot(clara(PCA1[-1], 4))
autoplot(fanny(PCA1[-1], 4), frame = TRUE)
autoplot(pam(PCA1[-1], 4), frame = TRUE, frame.type = 'norm')
```

Şekil 3. 18: İkincil seviyede PCA testlerine ait grafikler.

4. BULGULAR

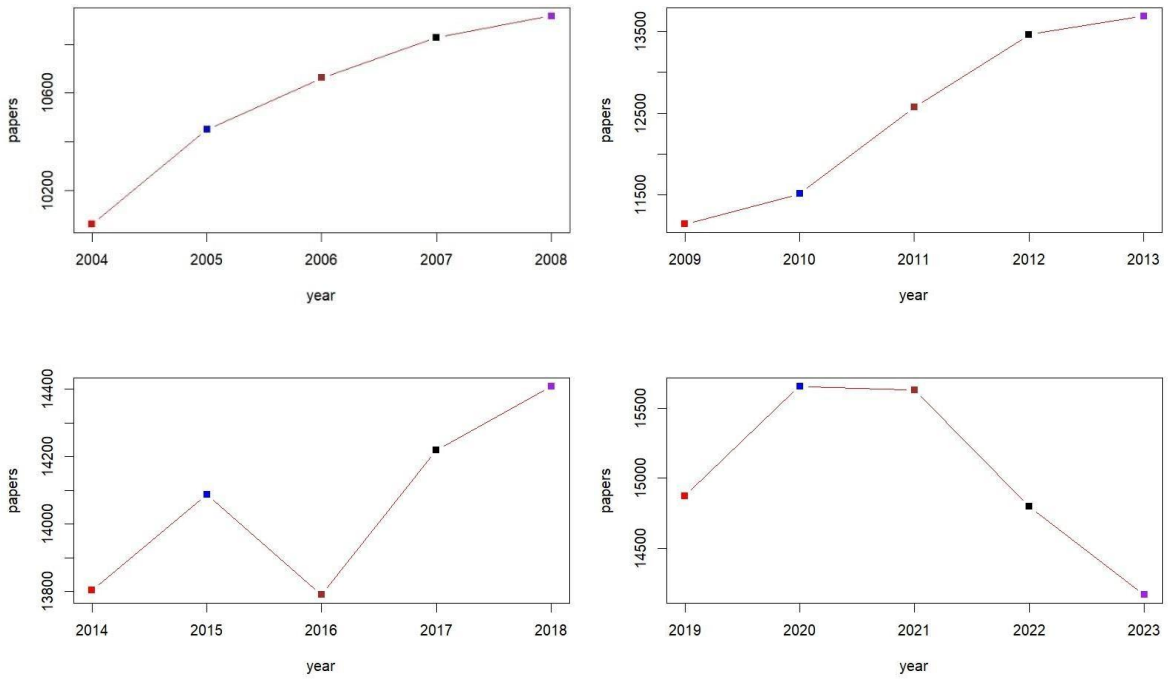
4.1. Rentrez ile Hastalıklara İlişkin Veriler

Çalışmada viral ve bakteriyel hastalıklar kapsamında toplamda 10 araştırma ölçütü, 20 yıl için makale verileriyle ilişkili olarak edildi. Her hastalık için 5 yıllık bloklar olmak üzere "rentrez" paketi ile dörder adet grafik ve bunları içeren matematiksel veriler elde edildi.

Çalışmada pozitif kontrol olarak kullanılan *E. coli* arama ölçütü için 2004 ve 2023 yılları arasında elde edilen verilerin minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 10.060 (2004) ve 15.659 (2020) olarak kaydedildi (Tablo 4.1). Şekil 4.1, ayrıca, 5 yıllık bloklar için *E. coli* makale verilerini göstermektedir.

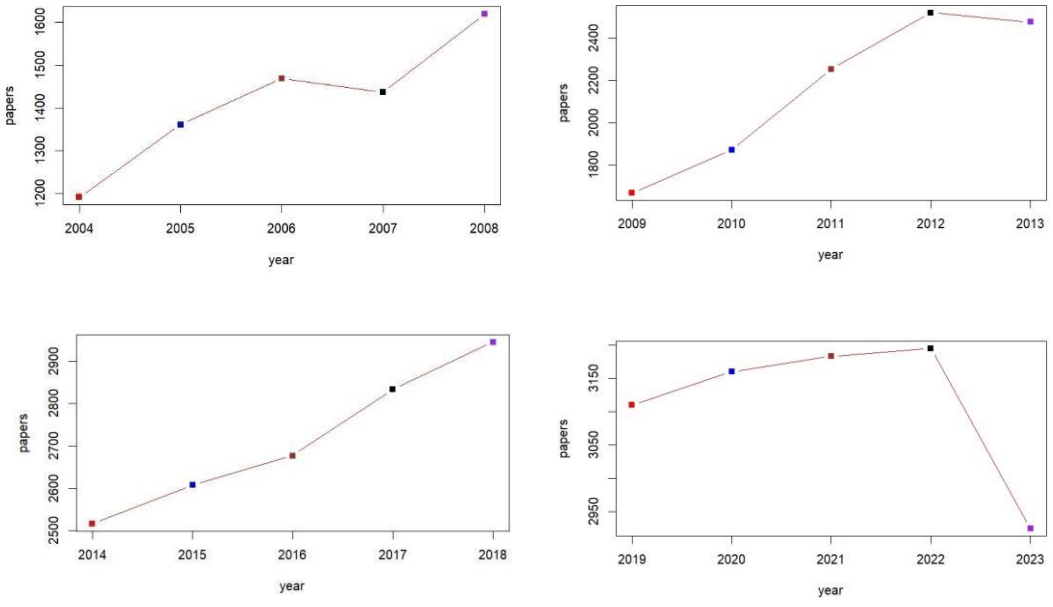
Tablo 4. 1: 2004-2023 yıllarına ait hastalık ölçütleri ile ilgili makale sayıları.

	E.coli	Ebola	Gastritis	E.Coli infection	H.pylori	HIV	Influenza A	Influenza B	Meningococcus	Tuberculosis	Zika virus
2004	10060	95	755	1191	1762	11389	2378	531	357	4050	0
2005	10450	90	742	1361	1975	12237	2786	526	360	4200	0
2006	10662	114	675	1469	1750	12874	3717	594	406	4830	0
2007	10828	122	701	1437	1702	13675	3477	610	402	5110	1
2008	10917	75	693	1620	1624	13920	3554	655	342	5356	3
2009	10060	94	654	1668	1657	13950	5592	738	394	5556	4
2010	10450	112	760	1871	1729	14942	6786	847	347	5925	2
2011	10662	166	750	2253	1681	16058	6926	899	418	6797	1
2012	10828	165	828	2519	1839	16629	6527	940	428	7289	5
2013	10917	122	886	2475	1828	17372	6508	1041	472	7660	3
2014	13804	1127	893	2516	1915	18065	6234	1020	396	8170	25
2015	14088	2072	857	2608	1884	17678	5818	1112	417	8513	54
2016	13790	1408	838	2677	1874	17822	5485	1219	420	8631	1835
2017	14219	1146	833	2834	1807	17178	5527	1210	405	8526	1931
2018	14409	928	828	2945	1752	16818	5695	1325	429	8470	1759
2019	14871	886	873	3110	1831	17145	6028	1357	462	8874	1487
2020	15659	1070	1075	3160	1971	18731	7767	1391	397	10120	1528
2021	15631	952	1090	3183	2020	19013	8537	1539	366	10405	1373
2022	14795	722	1259	3195	2118	18343	7851	1371	336	10090	1069
2023	14164	596	1035	2924	2034	16795	6663	1256	276	9314	960



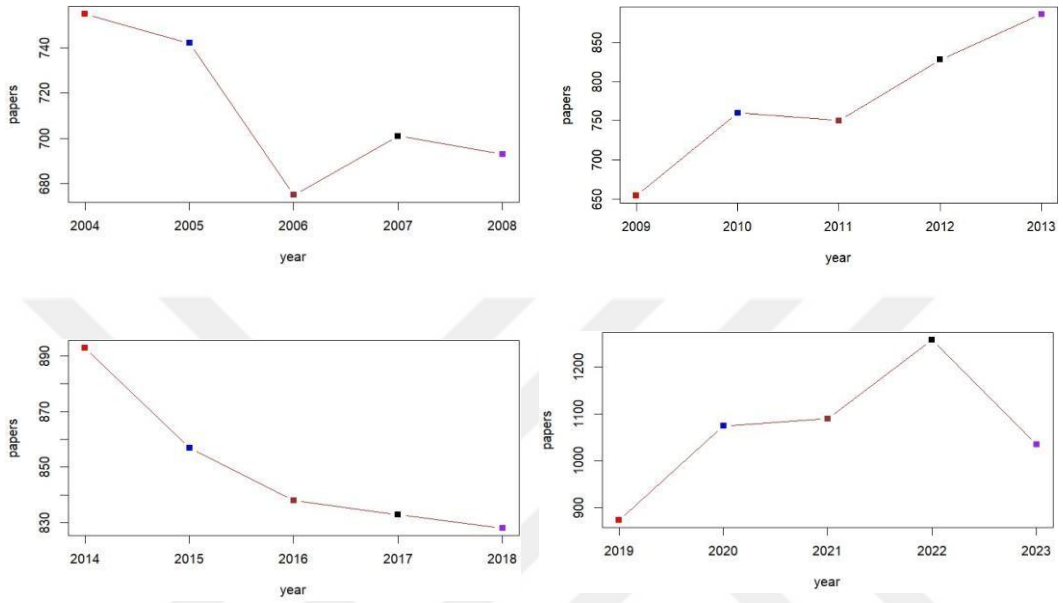
Şekil 4. 1: *E. coli* arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri.

E. coli infeksiyonu anahtar kelimesi için son 20 yıl için elde edilen veriler 1.191 (2004) ile 3.195 (2022) arasında değişmektedir (Tablo 4.1). Şekil 4.2 son 20 yıla ait *E. coli* infeksiyon makale verilerini göstermektedir.



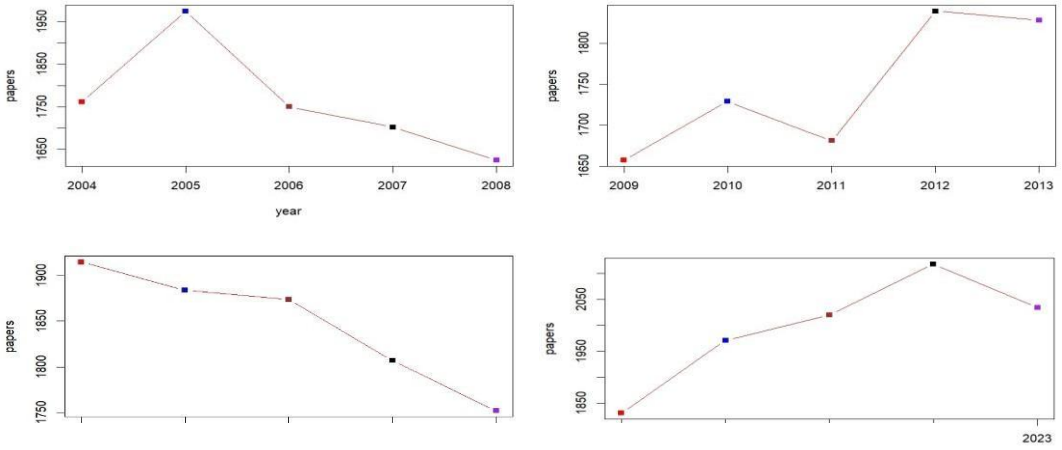
Şekil 4. 2: *E. coli* infeksiyonu arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri.

Çalışmada pozitif kontrol olarak kullanılan bir diger arama kriteri gastritis için 2004 ile 2023 yılları arasında elde edilen veriler 2009 yılında minimum 654 ile 2022 yılında maksimum 1259 arasında değişmektedir (Tablo 4.1). Şekil 4.3 son 20 yıla ait gastritis makale verilerini göstermektedir.



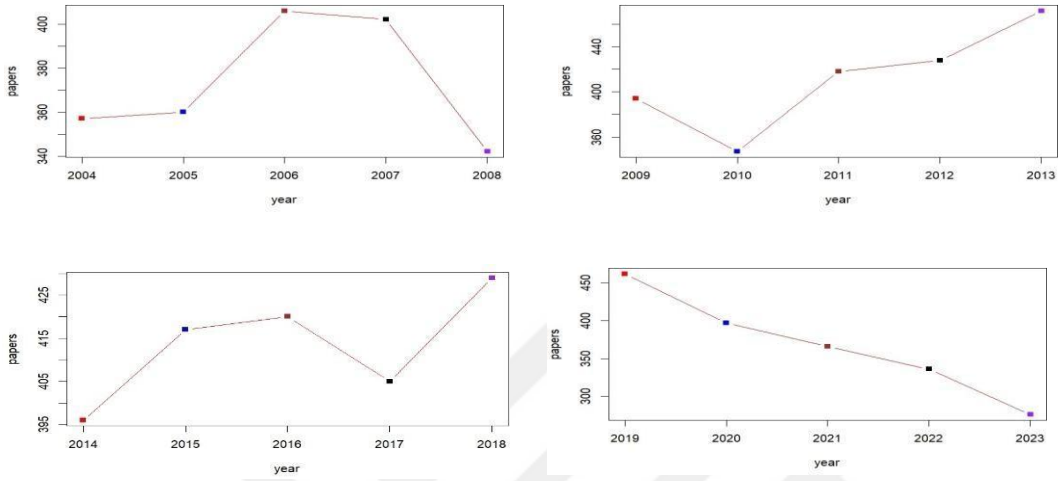
Şekil 4. 3: Gastrit arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri.

Helicobacter pylori anahtar kelimesi için son 20 yıl için elde edilen veriler 1.624 (2008) ile 2.118 (2022) arasında değişmektedir (Tablo 4.1). Şekil 4.4 son 20 yıla ait *Helicobacter pylori* makale verilerini göstermektedir.



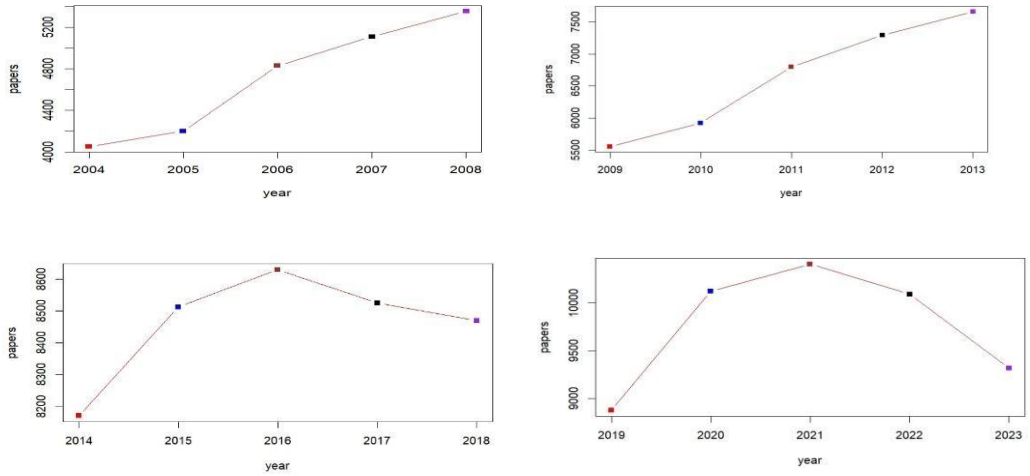
Şekil 4. 4: *Helicobacter pylori* arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri.

Meningococcus anahtar kelimesi için son 20 yıl için elde edilen veriler 276 (2023) ile 472 (2013) arasında değişmektedir (Tablo 4.1). Şekil 4.5 son 20 yıla ait Meningococcus makale verilerini göstermektedir.



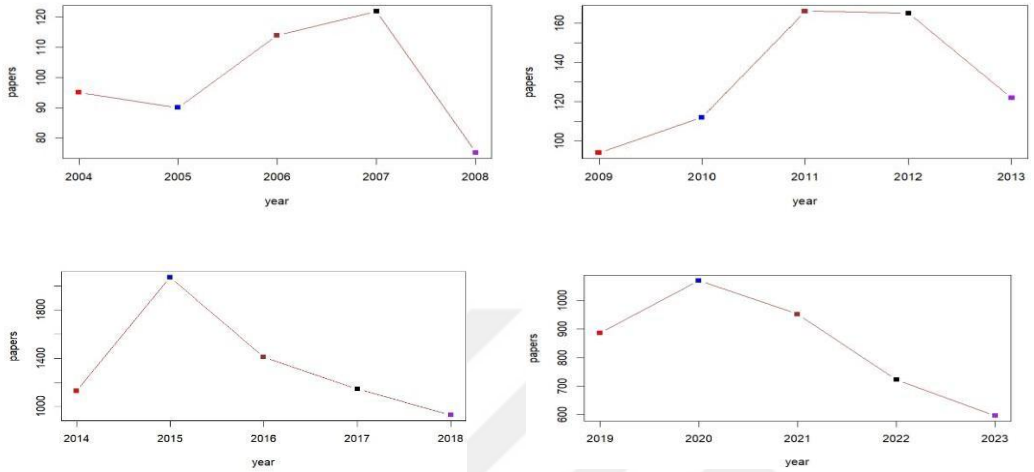
Şekil 4. 5: Meningococcus arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri.

Tuberculosis ile ilgili çalışmaların sayısı 2004'te 4.050 iken 2021'de 10.405'e çıkmıştır (Tablo 4.1). Şekil 4.6, son 20 yılda Tuberculosis üzerine yapılan araştırmaların bu yükselişini göstermektedir.



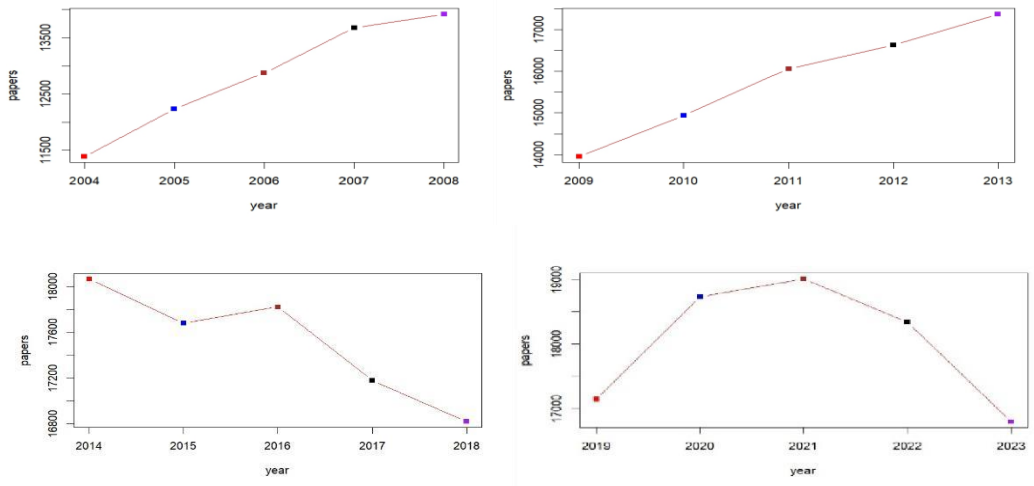
Şekil 4. 6: Tuberculosis arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri.

Ebola ile ilgili yayınlar 2008'de 75 iken 2015'te 2.072'ye ulaşmıştır (Tablo 4.1). Şekil 4.7,son 20 yıldaki Ebola makale verilerindeki bu artışı detaylandırmaktadır.



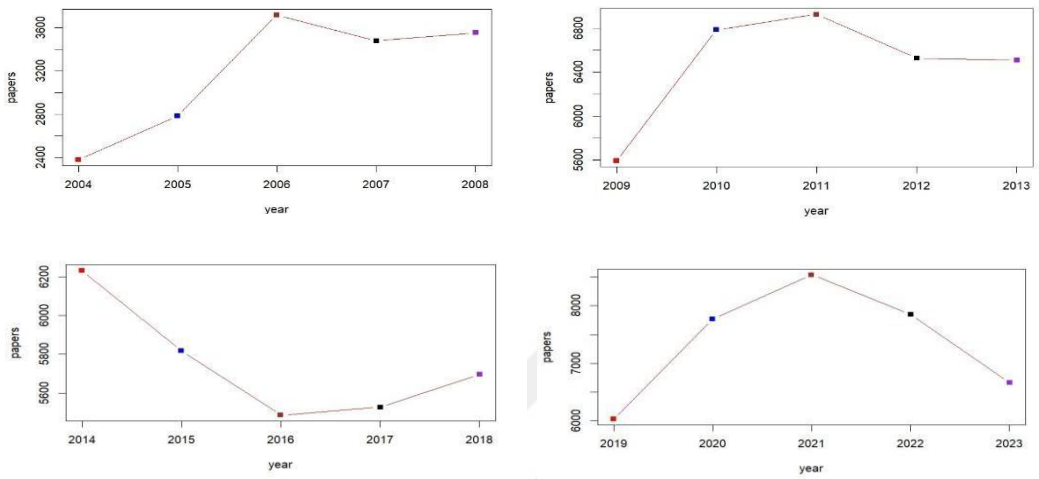
Şekil 4. 7: Ebola arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri.

HIV ile ilgili araştırmaların sayısı 2004'te 11.389 iken 2021'de 19.013'e yükselmiştir (Tablo 4.1). Şekil 4.8, son 20 yılda HIV üzerine yapılan çalışmaların bu artışını göstermektedir.



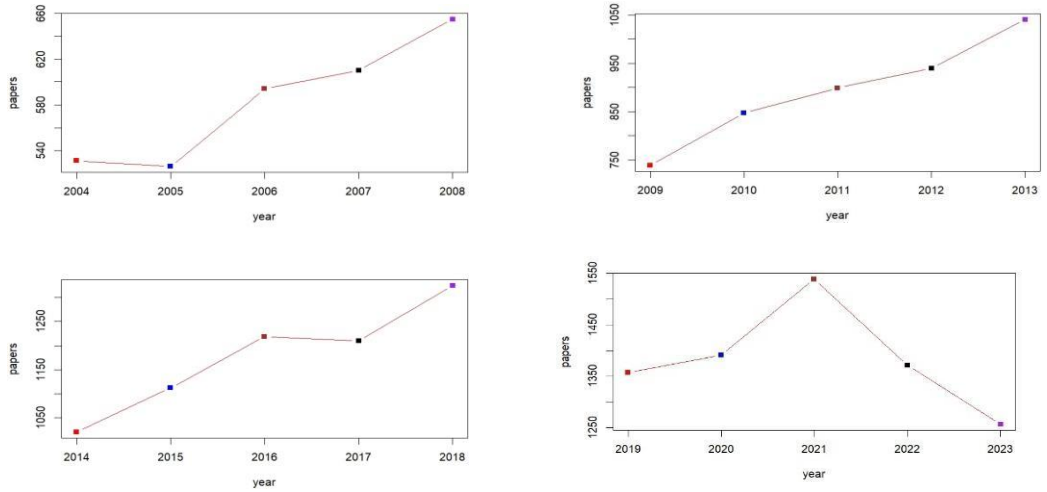
Şekil 4. 8: HIV arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri.

Influenza A ile ilgili yayınlar 2004'te 2.378 iken 2021'de 8.537'ye çıkmıştır (Tablo 4.1). Şekil 4.9, son 20 yılda Influenza A hakkındaki araştırmaların bu yükselişini özetlemektedir.



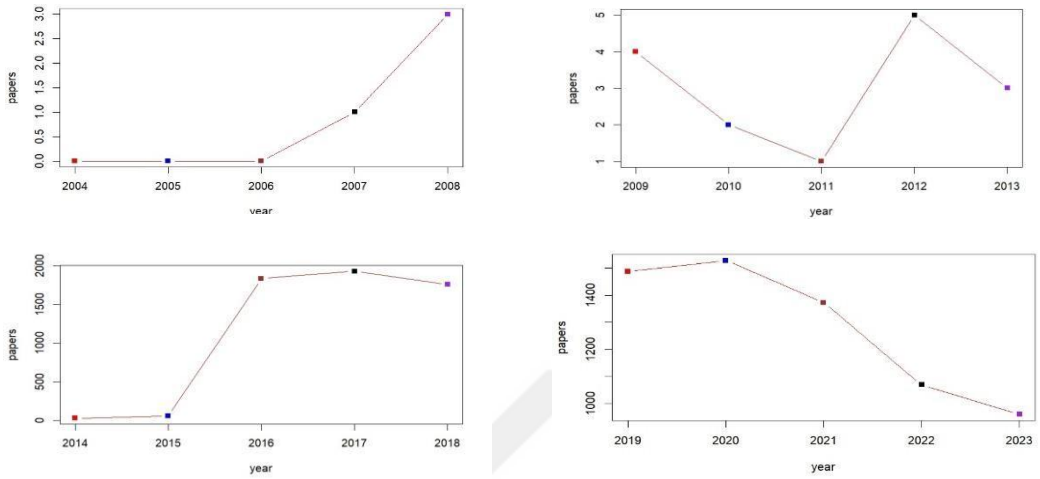
Şekil 4. 9: Influenza A arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri.

Influenza B ile ilgili çalışmaların sayısı 2005'te 526 iken 2021'de 1.539'a ulaşmıştır (bkz. Tablo 4.1). Şekil 4.10, son 20 yılda Influenza B üzerine yapılan yayınların bu artışını görselleştirmektedir.



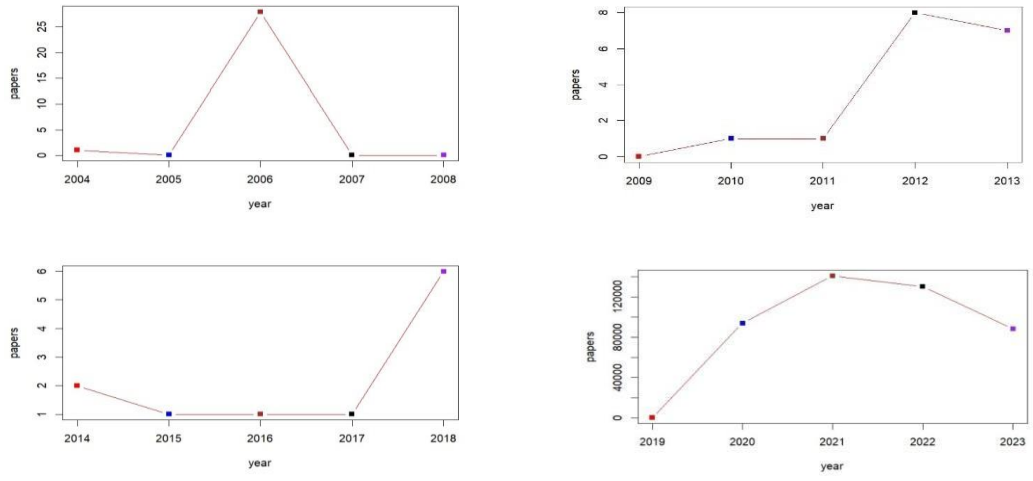
Şekil 4. 10: Influenza B arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri.

Zika virüsü ile ilgili yayınlar 2004, 2005 ve 2006'da hiç yokken 2016'da 1.835'e kadar çıkmıştır (Tablo 4.1). Şekil 4.11, son 20 yıldaki Zika virüsü makale verilerindeki bu dikkat çekici artışı göstermektedir.



Şekil 4. 11: Zika Virüs arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri.

Covid-19 anahtar kelimesi için son 20 yıl için elde edilen veriler 0 (2005,2007,2008,2009) ile 140.863 (2021) arasında değişmektedir (Tablo 4.1). Şekil 4.12 son 20 yıla ait Covid-19 makale verilerini göstermektedir.



Şekil 4. 12: Covid-19 arama ölçütü için 20 yıla ait makale verilerinin grafikleri.

4.2. Kolon İstatistikleri

Çalışmada istatistiksel olarak farklı yıllar ve hastalıklara ait verilerin ayrı ayrı ve bütünleşik olarak değerlendirilmesi amaçlandığından öncelikli olarak verilere ilişkin ortalama ve standart hata değerleri kolon istatistikleri (ing. "descriptive statistics/coloumn statistics") kullanılarak elde edildi. 2004-2008 (Blok-I), 2009-2013 (Blok-II), 2014-2018 (Blok-III) ve 2019-2023 (Blok-IV) yılları için ayrı ayrı kolon istatistikleri alındı.

Pozitif kontrol olarak tanımlanan *E. coli* arama ölçütü için dört adet kolon istatistiği elde edildi. Tablo 4.2 dört adet 5 yıllık bloğa ait verileri göstermektedir. Değerler 10.583±153.1 ve 15.024±281.7 arasında değişmektedir.

Tablo 4. 2: *E. coli* araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler.

	E. coli I	**E. coli II**	**E. coli III**	**E. coli IV**
Ortalama	10583	12477	14062	15024
Standart Hata	153,1	507,5	119,6	281,7

E. coli infeksiyonu arama ölçütü için dört adet kolon istatistiği elde edildi. Tablo 4.3 dört adet 5 yıllık bloğa ait verileri göstermektedir. Değerler 1416±70.18 ve 3114±49.7 arasında değişmektedir.

Tablo 4. 3: *E. coli* infeksiyonu araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler.

	E.Coli infection I	**E.Coli infection II**	**E.Coli infection III**	**E.Coli infection IV**
Ortalama	1416	2157	2716	3114
Standart Hata	70.18	167.7	77.31	49.78

Gastritis arama ölçütü için dört adet kolon istatistiği elde edildi. Tablo 4.4 dört adet 5 yıllık bloğa ait verileri göstermektedir. Değerler 713.2±15.1 ve 1066±61.6 arasında değişmektedir.

Tablo 4. 4: Gastritis araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler.

	Gastritis I	**Gastritis II**	**Gastritis III**	**Gastritis IV**
Ortalama	713.2	775.6	849.8	1066
Standart Hata	15.1	39.1	11.8	61.6

Helicobacter pylori arama ölçütü için dört adet kolon istatistiği elde edildi. Tablo 4.5 dört adet 5 yıllık bloğa ait verileri göstermektedir. Değerler 1747±37.2 ve 1995±47.3 arasında değişmektedir.

Tablo 4. 5: *Helicobacter pylori* araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler.

	Helicobacter pylori I	**Helicobacter pylori II**	**Helicobacter pylori III**	**Helicobacter pylori IV**
Ortalama	1763	1747	1846	1995
Standart Hata	58.3	37.2	29.4	47.3

Meningococcus arama ölçütü için dört adet kolon istatistiği elde edildi. Tablo 4.6 dört adet 5 yıllık bloğa ait verileri göstermektedir. Değerler 367.4±30.9 ve 413.4±5.8 arasında değişmektedir.

Tablo 4. 6: Meningococcus araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler.

	Meningococcus I	**Meningococcus II**	**Meningococcus III**	**Meningococcus IV**
Ortalama	373.4	411.8	413.4	367.4
Standart Hata	12.8	20.5	5.8	30.9

Tuberculosis arama ölçütü için dört adet kolon istatistiği elde edildi. Tablo 4.7 dört adet 5 yıllık bloğa ait verileri göstermektedir. Değerler 4709±253.7 ve 9761±286.2 arasında değişmektedir.

Tablo 4. 7: Tuberculosis araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler.

	Tuberculosis I	**Tuberculosis II**	**Tuberculosis III**	**Tuberculosis IV**
Ortalama	4709	6645	8462	9761
Standart Hata	253.7	398.3	77.6	286.2

Ebola arama ölçütü için dört adet kolon istatistiği elde edildi. Tablo 4.8 dört adet 5 yıllık bloğa ait verileri göstermektedir. Değerler 99.2±8.4 ve 1336±199.1 arasında değişmektedir.

Tablo 4. 8: Ebola araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler.

	Ebola I	**Ebola II**	**Ebola III**	**Ebola IV**
Ortalama	99.2	131.8	1336	845.2
Standart Hata	8.4	14.4	199.1	83.9

HIV arama ölçütü için dört adet kolon istatistiği elde edildi. Tablo 4.9 dört adet 5 yıllık bloğa ait verileri göstermektedir. Değerler 12819±465.4 ve 18005±439.4 arasında değişmektedir.

Tablo 4. 9: HIV araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler**.**

	HIV I	**HIV II**	**HIV III**	**HIV IV**
Ortalama	12819	15790	17512	18005
Standart Hata	465.4	607.6	226.1	439.4

Influenza A arama ölçütü için dört adet kolon istatistiği elde edildi. Tablo 4.10 dört adet 5yıllık bloğa ait verileri göstermektedir. Değerler 3182±256.4 ve 7369±450.1 arasında değişmektedir.

Tablo 4. 10: Influenza A araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler.

	INFLUENZA A I	INFLUENZA A II	INFLUENZA A III	INFLUENZA A IV
Ortalama	3182	6468	5752	7369
Standart Hata	256.4	232.7	134.5	450.1

Influenza B arama ölçütü için dört adet kolon istatistiği elde edildi. Tablo 4.11 dört adet 5yıllık bloğa ait verileri göstermektedir. Değerler 583.2±24.4 ve 1383±45.4 arasındadeğişmektedir.

Tablo 4. 11: Influenza B araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler.

	INFLUENZA B I	INFLUENZA B II	INFLUENZA B III	INFLUENZA B IV
Ortalama	583.2	893	1177	1383
Standart Hata	24.4	50.1	51.7	45.4

Zika Virus arama ölçütü için dört adet kolon istatistiği elde edildi. Tablo 4.12 dört adet 5 yıllık bloğa ait verileri göstermektedir. Değerler 0.8±0.5 ve 1283±114 arasında değişmektedir.

Tablo 4. 12: Zika Virus araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler.

	Zika Virus I	Zika Virus II	Zika Virus III	Zika Virus IV
Ortalama	0.8	3	1121	1283
Standart Hata	0.5	0.7	442.3	114

Covid-19 arama ölçütü için dört adet kolon istatistiği elde edildi. Tablo 4.2 dört adet 5 yıllık bloğa ait verileri göstermektedir. Değerler 2.2±0.9 ve 90752±24771 arasında değişmektedir.

Tablo 4. 13: Covid-19 araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait ortalama değerler.

	COVİD-19 I	COVİD-19 II	COVİD-19 III	COVİD-19 IV
Ortalama	5.6	3.4	2.2	90752
Standart Hata	5.6	1.6	0.9	24771

4.2. Normalizasyon Analizleri

Mevcut çalışmada hastalıkların yıllar bazındaki dağılımına ilişkin makale sayılarına dair verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro-Wilk testiyle analiz edildi. Buşekilde parametrik dağılımlar $p>0.05$ değeri ile test edildi. 2004-2008 (Blok-I), 2009-2013 (Blok-II), 2014-2018 (Blok-III) ve 2019-2023 (Blok-IV) yılları için ayrı ayrı normalite testleri

gerçekleştirildi.

Pozitif kontrol olarak tanımlanan *E. coli* arama ölçütü için dört ayrı normalite istatistiği elde edildi. Tablo 4.3 dört adet 5 yıllık bloğa ait verileri göstermektedir. Değerler E. coli ölçütü için 0.412 ile 0.603 arasında değişmektedir. Bu veriler tüm setler için normal dağılım olduğunu göstermektedir. Genel anlamda ise verilerin yarısından fazlasında normal dağılım görülmüştür. Sadece bazı yıl bloklarında veri sayısı düşük olan Covid-19 ve Zika virüs için normal dağılım görülmemiştir.

Tablo 4. 14: *E. coli* araştırma ölçütüne ilişkin 5 yıllık bloklara ait normalite değerleri.

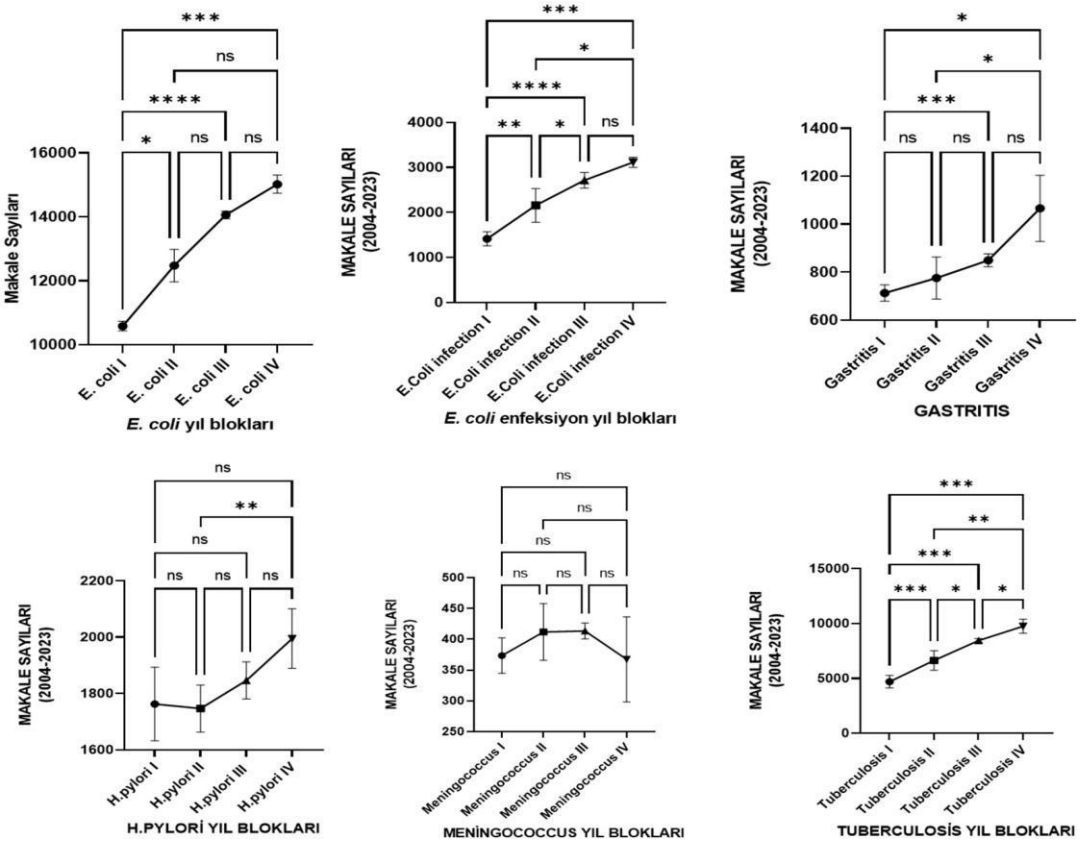
	E. coli I	**E. coli II**	**E. coli III**	**E. coli IV**
Ortalama	0.603	0.452	0.493	0.412
	E. coli infeksiyonu I	**E. coli infeksiyonu II**	**E. coli infeksiyonu III**	**E. coli infeksiyonu IV**
Ortalama	0,9502	0,4099	0,8431	0,0658
	Gastritis I	**Gastritis II**	**Gastritis III**	**Gastritis IV**
Ortalama	0,5290	0,9220	0,2035	0,7836
	H. pylori I	**H. pylori II**	**H. pylori III**	**H. pylori IV**
Ortalama	0,4140	0,3104	0,5877	0,7226
	Mennigococcus I	**Mennigococcus II**	**Mennigococcus III**	**Mennigococcus IV**
Ortalama	0,2286	0,9692	0,8750	0,9993
	Tuberclosis I	**Tuberclosis II**	**Tuberclosis III**	**Tuberclosis IV**
Ortalama	0,5228	0,6718	0,1906	0,3919
	Ebola I	**Ebola II**	**Ebola III**	**Ebola IV**
Ortalama	0,8155	0,3005	0,2459	0,9040
	HIV I	**HIV II**	**HIV III**	**HIV IV**
Ortalama	0,7421	0,8999	0,7177	0,3729
	Influenza A I	**Influenza A II**	**Influenza A III**	**Influenza A IV**
Ortalama	0,3066	0,1639	0,3661	0,6848
	Influenza B I	**Influenza B II**	**Influenza B III**	**Influenza B IV**
Ortalama	0,5068	0,9963	0,8996	0,6095
	Zika virüs I	**Zika virüs II**	**Zika virüs III**	**Zika virüs IV**
Ortalama	0,0214	0,9672	0,0218	0,3126
	Covid-19 I	**Covid-19 II**	**Covid-19 III**	**Covid-19 IV**
Ortalama	0,0001	0,0813	0,0053	0,2806

4.3. Varyans Analizleri

Çalışmada tüm hastalıklara ait makale verilerinin yıl blokları bazında kendi içinde değerlendirilmesi amacıyla Graphpad Prism 9.0 yazılımı ile tek yönlü varyans analizleri (Tek-Yönlü-ANOVA) gerçekleştirildi. Varyans analizleri kapsamında çoklu karşılaştırmalarda bilimsel olarak anlamlı olarak kabul edilebilmede ölçüt olarak $p<0.05$ değeri ele alndı. İleri test olarak Tukey's post-hoc test seçildi.

Pozitif kontrol olarak tanımlanan *E. coli* arama ölçütü için gerçekleştirilen varyans analizleri kapsamında I. yıl bloğu ile geri kalan 3 yıl bloğu arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi

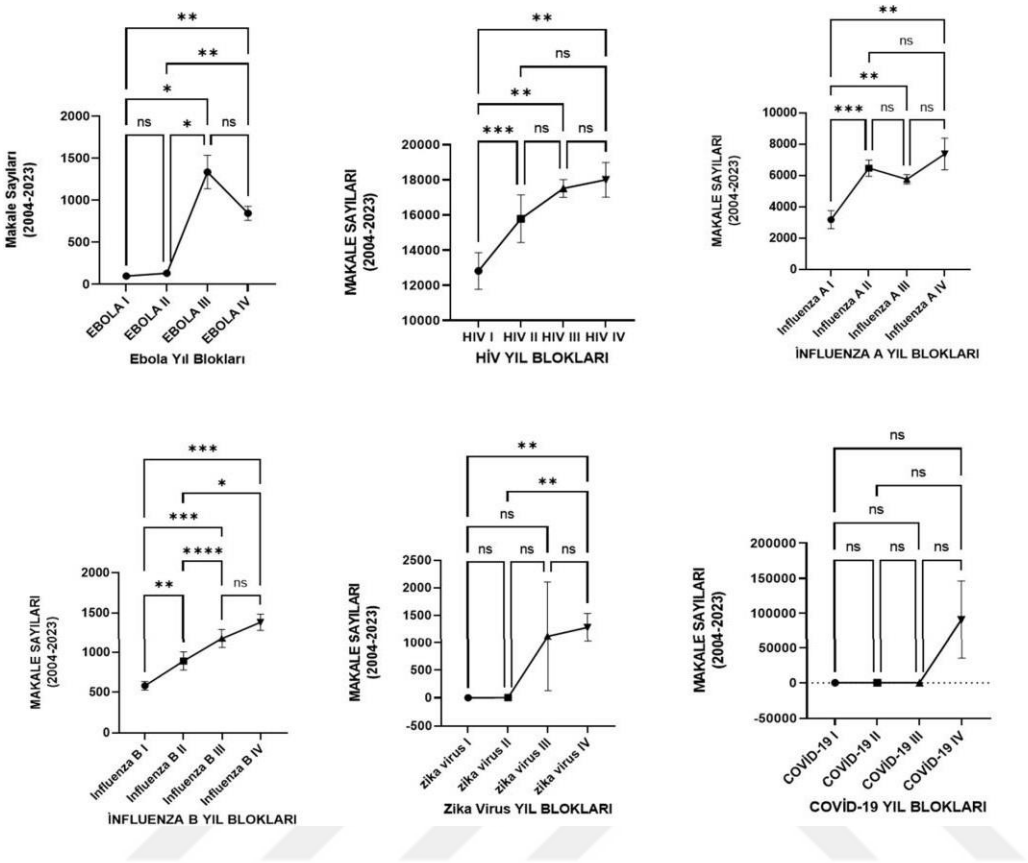
($p<0.05$-$p<0.0001$). Buna karşın yıl bloklarının kendi arasındaki karşılaştırılmalarında ise anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 4.13). Bu durum son 15 yılda yüksek bir veri artışına işaret etmektedir. *E. coli* infection ölçütünde ilk beş yıllık bloğa göre sürekli anlamlı bir artış var (Şekil 4.13). Sadece son iki beş yıllık blokta bilimsel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Gastritis arama ölçütünde ardışık beş yıllık bloklarda anlamlı fark yok iken, ilk beş yıllık bloğa göre her blokta anlamlı artış görülmüştür. *H. pylori* arama ölçütü için neredeyse hiçbir blok için anlamlı fark görülmezken, Meningococcus'ta ise hiçbir yıl bloğu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tuberclosis arama ölçütü için ise tüm yıl bloklarıarasında ayrı ayrı karşılaştırma yapıldığında hepsinde bilimsel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır.



Şekil 4. 13: Bakteriyel arama ölçütleri için Tek-Yönlü-ANOVA grafikleri**.**

Viral hastalıkların makale dağılımlarında ise Ebola için III. Blok için karşılaştırmalar yapıldığımnda yüksek anlamda farklılıklar saptanmaktadır. Anlamsız fark sadece son iki yıl bloğunda mevcuttur. HIV ve Influenza A arama ölçütleri için ilk yıl bloğu referans alındığında diğer yıl bloklarından sürekli bilimsel olarak anlamlı artışlar görülmüştür. Ancak son üç yıl bloğu kendi arasında anlamlı farklılık göstermemektedir. Influenza B için makale veri dağılımları Influenza A'ya benzemekle birlikte anlamsız farklılık sadece son iki yıl bloğu için görülmektedir. Zika virüs ve Covid-19 için her ne kadar son yıl bloklarında aşırı artış görülse de bloklar 5 yıldan oluştuğu ve her yıl için veriler aşırı farklılık gösterdiğinden yüksek sapma

verileri neredeyse tüm blokların karşılaştırılmasını bilimsel olarak anlamsız kılmıştır (Şekil 4.14).



Şekil 4. 14: Viral hastalık verilerine ait Tek-Yönlü Varyans analizleri.

4.4. Hastalıkların Bütüncül Değerlendirilmesi ve Temel Bileşen Analizleri

Çalışmada veriler Graphpad Prism 9.0 yazılımı ile bütüncül olarak varyans analizi ile değerlendirildikten sonra, yine aynı yazılım kullanılarak ısıl harita ve korelasyon matrisi elde edildi. Bağıntı kurulumu için gerekli olan r değerleri ve p değerleri için Pearson r ölçütü seçildi ve grafikler oluşturuldu. Pearson r değerlerinin $x<0$ ya da $x>0$ olması durumuna göre sırasıyla negatif ve pozitif olası korelasyonlar test edildi. Korelasyonun anlamlı olup olmadığıise $p<0.05$ ölçütüne göre tanımlandı.

4.4.1. Pearson r Temelli Korelasyon Matrisi Analizleri

Tablo 4.15 tüm arama ölçütleri arasındaki bağıntıların p değerlerini gösterirken, Tablo 16 ise bu değerlerle ilişkili olan pozitif veya negatif korelasyonun yönünü göstermektedir. Tablo 4.15 verilerine göre Meningococcus haricindeki tüm arama ölçütleri pozitif bağıntıtaşıyabilmek potansiyeli göstermektedir. Öyle ki hem bakteriyel hem de viral hastalık verileri p =0.00'a çok yakın verileri birden fazla kere sunmuştur. Veriler neredeyse tüm bloklar dahilinde tüm hastalıkların artışlarına dair pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir (Tablo 4.16) ve bu verilerin anlamlı oldukları yine Tablo 4.15'ten takip edilebilmektedir. Pozitif korelasyon göstermeyen hastalık verileri Influenza A-Ebola, *H. pylori*-Ebola, Zika virüs-*H. pylori*, Zika virüs-Influenza A olarak belirlenmiştir.

Tablo 4. 15: Pearson r temelli korelasyon matrisinde p değerlerine ait veriler.

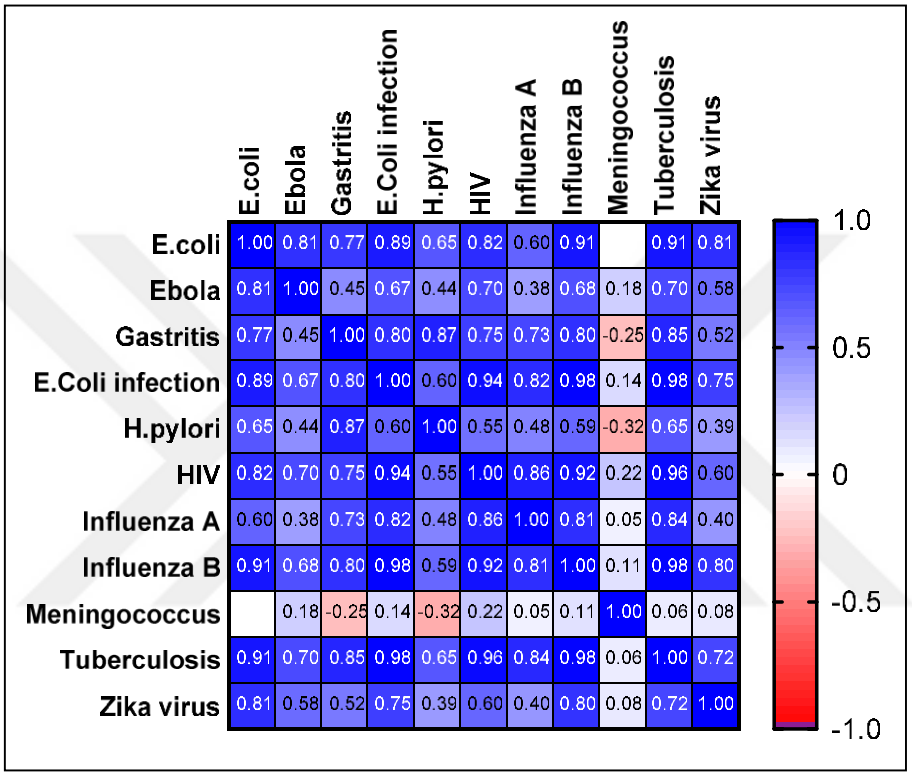
p değeri		*E.coli*	Ebola	Gastritis	*E.Coli* infection	*H.pylori*	HIV	Influenza A	Influenza B	Meningococcus	Tuberculosis	Zika virus
	E.coli		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,99	0,00	0,00
	Ebola	0,00		0,05	0,00	0,05	0,00	0,10	0,00	0,44	0,00	0,01
	Gastritis	0,00	0,05		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,28	0,00	0,02
	E.Coli infection	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,54	0,00	0,00
	H.pylori	0,00	0,05	0,00	0,00		0,01	0,03	0,01	0,17	0,00	0,08
	HIV	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01		0,00	0,00	0,36	0,00	0,01
	Influenza A	0,00	0,10	0,00	0,00	0,03	0,00		0,00	0,85	0,00	0,08
	Influenza B	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00		0,65	0,00	0,00
	Meningococcus	0,99	0,44	0,28	0,54	0,17	0,36	0,85	0,65		0,79	0,74
	Tuberculosis	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,79		0,00
	Zika virus	0,00	0,01	0,02	0,00	0,08	0,01	0,08	0,00	0,74	0,00	

Tablo 4. 16: Pearson r temelli korelasyon matrisinde r değerlerine ait veriler.

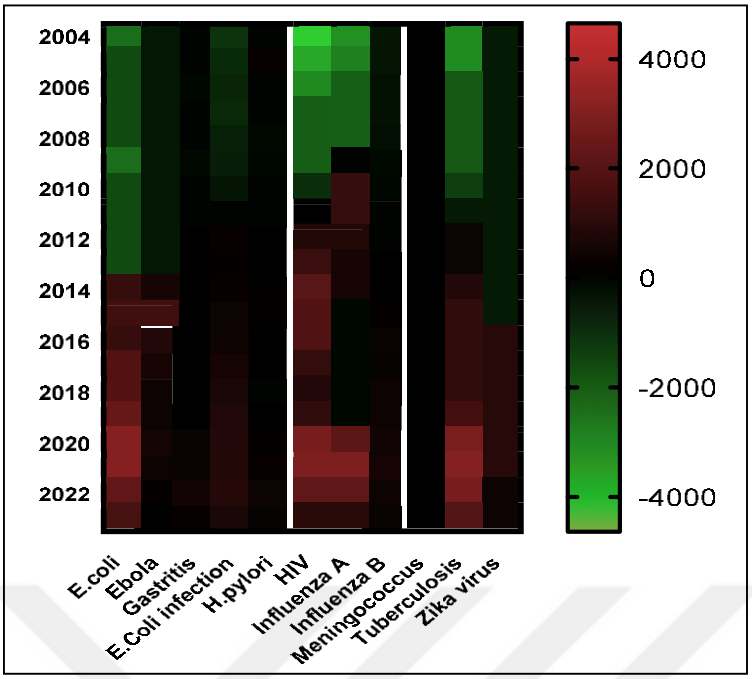
p değeri		***E.coli***	**Ebola**	**Gastritis**	***E.Coli* infection**	***H.pylori***	**HIV**	**Influenza A**	**Influenza B**	**Meningococcus**	**Tuberculosis**	**Zika virus**
	E.coli	1,00	0,81	0,77	0,89	0,65	0,82	0,60	0,91	-0,00	0,91	0,81
	Ebola	0,81	1,00	0,45	0,67	0,44	0,70	0,38	0,68	0,18	0,70	0,58
	Gastritis	0,77	0,45	1,00	0,80	0,87	0,75	0,73	0,80	-0,25	0,85	0,52
	***E.Coli* infection**	0,89	0,67	0,80	1,00	0,60	0,94	0,82	0,98	0,14	0,98	0,75
	H.pylori	0,65	0,44	0,87	0,60	1,00	0,55	0,48	0,59	-0,32	0,65	0,39
	HIV	0,82	0,70	0,75	0,94	0,55	1,00	0,86	0,92	0,22	0,96	0,60
	Influenza A	0,60	0,38	0,73	0,82	0,48	0,86	1,00	0,81	0,05	0,84	0,40
	Influenza B	0,91	0,68	0,80	0,98	0,59	0,92	0,81	1,00	0,11	0,98	0,80
	Meningococcus	-0,00	0,18	-0,25	0,14	-0,32	0,22	0,05	0,11	1,00	0,06	0,08
	Tuberculosis	0,91	0,70	0,85	0,98	0,65	0,96	0,84	0,98	0,06	1,00	0,72
	Zika virus	0,81	0,58	0,52	0,75	0,39	0,60	0,40	0,80	0,08	0,72	1,00

Şekil 4.15. pearson r temelli korelasyon matrisinin genel profilini r değerleri üzerinden göstermektedir. Bu şekilde de açıkça görüldüğü gibi negatif korelasyon neredeyse hiç olası değildir ki potansiyel olarak görülenler de ise p değerleri Tablo 4.15'te de görüldüğü gibi

p>0.05 şeklinde saptanmıştır. Bunula birlikte koyu laciverte yakın eşleşme sayısı toplam eşleşme sayısının yarısından fazla durumdadır. Isıl harita (Şekil 4.16.) ise yıllar bazında x ve y eksenin hastalıkların sayısal dağılımlarını göstermektedir. Tek yönlü varyans analizlerinde görülen sayısal artışa dayalı anlamlı farklılıklar bu haritada bütüncül olarak kolayca görülebilmektedir.



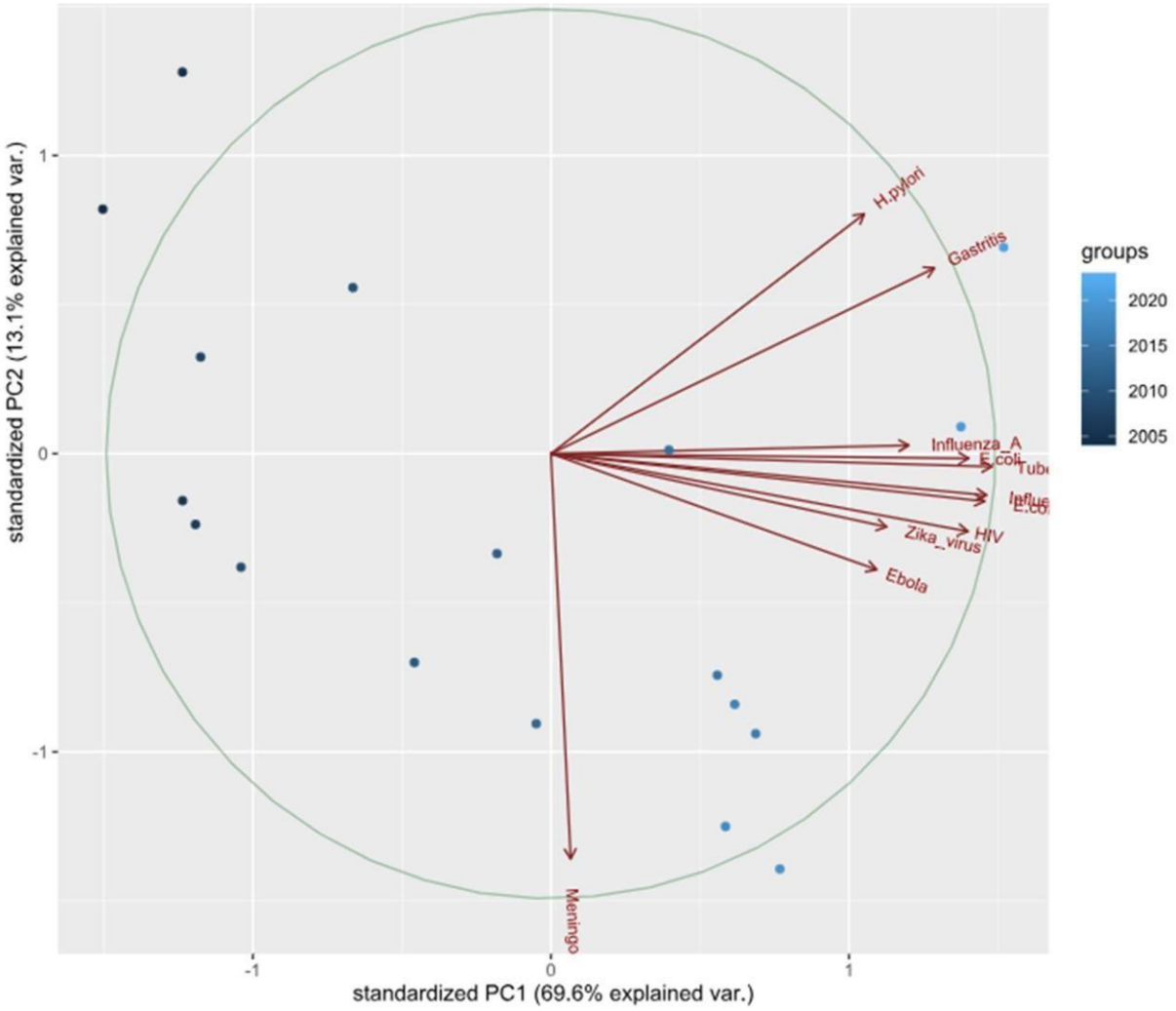
Şekil 4. 15: Pearson r değerlerine göre oluşturulan korelasyon matrisi.



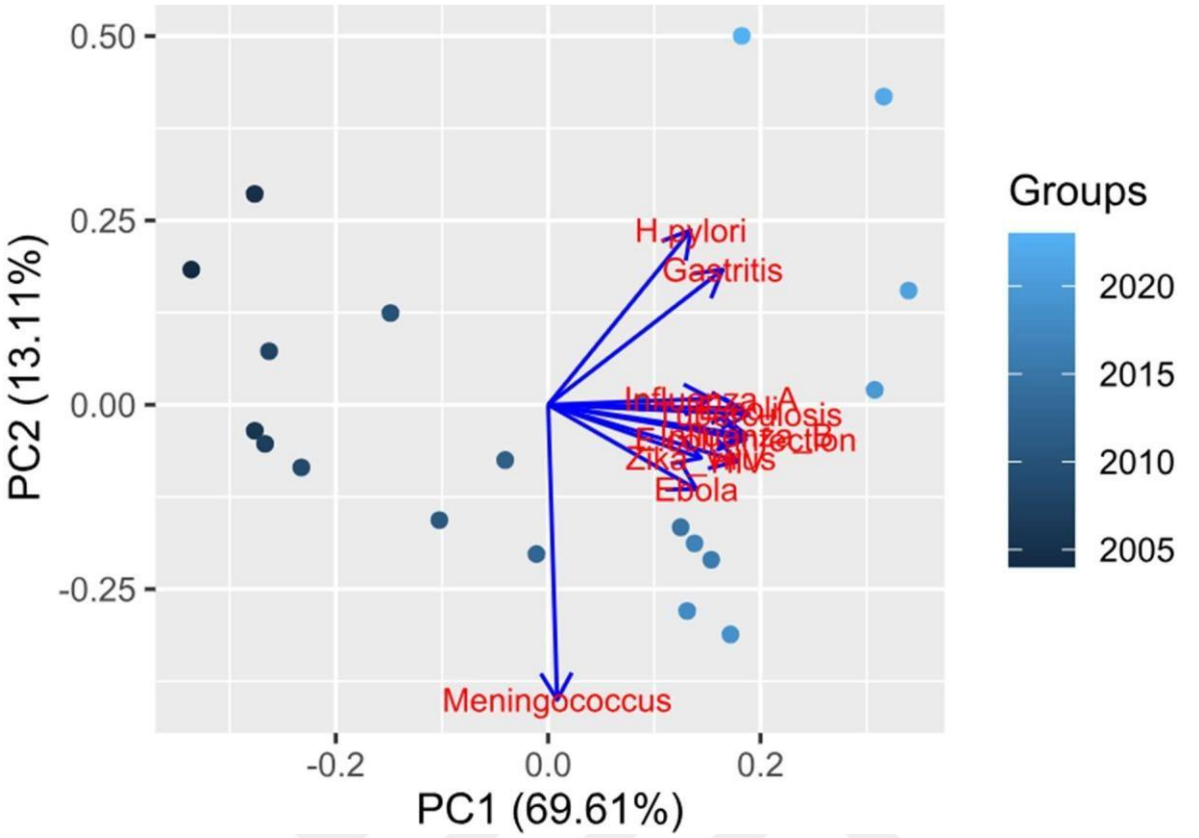
Şekil 4. 16: Korelasyon matrisi ve varyans analizi verileri kullanılarak oluşturulan ısıl harita.

4.4.2. Temel Bileşen Analizleri

10 arama ölçütü ve 20 yıla veriler ait data frame haline getirildikten sonra bütüncül olarak değerlendirilme kapsamında RStudio aracılığıyla çeşitli grafik paketleri ve işlevlerine tabi tutuldu. Elde edilen veriler ilk olarak "ggbiplot" paketi üzerinden elde edilen grafikler ve eksen yüzde dağılım değerleri ile değerlendirildi (Şekil 4.17). Şekil 4.17.'de de açıkça görüldüğü üzere büyük ölçekli datalar için yüksek seviyede sayılmayacak bir çeşitlilikte eksenyüzde dağılımları mevcuttur. *x* ekseni için %69.6 olan varyans değeri, ikincil büyük paydalı eksen olan *y* ekseni için %13.1 olarak görülmektedir. PCA grafiğinde enteresan olan durum gastritis temel etmeni olan *H. pylori* için kontrol amaçlı gerçekleştirilen gastritis ölçütü ile *H. pylori* arama ölçütünün çok yakın dağılım göstermeleridir. Korelasyon matrisinde pozitif veya negatif bağıntıyı anlamlı olarak sunamayan Meningococcus ölçütü de diğer hastalıklardan uzak bir dağılım göstermiştir. Viral ve bakteriyel hastalıklar genel anlamda yıllar bazında değerlendirildiğinde ise oldukça yakın kümelenmeler göstermişlerdir ancak son 10 yılda görülen veriler açıkça birlikte dağılımın kümeler halinde olduğunu göstermektedir. Şekil 4.18. de sirkülizasyon ölçütü içermeyen bir diğer PCA grafiğini göstermektedir. "ggfortify" üzerinden elde edilen bu grafikteki eksen dağılım değerleri "ggbiplot" ile neredeyse aynı seviyede olduğu saptanmıştır.

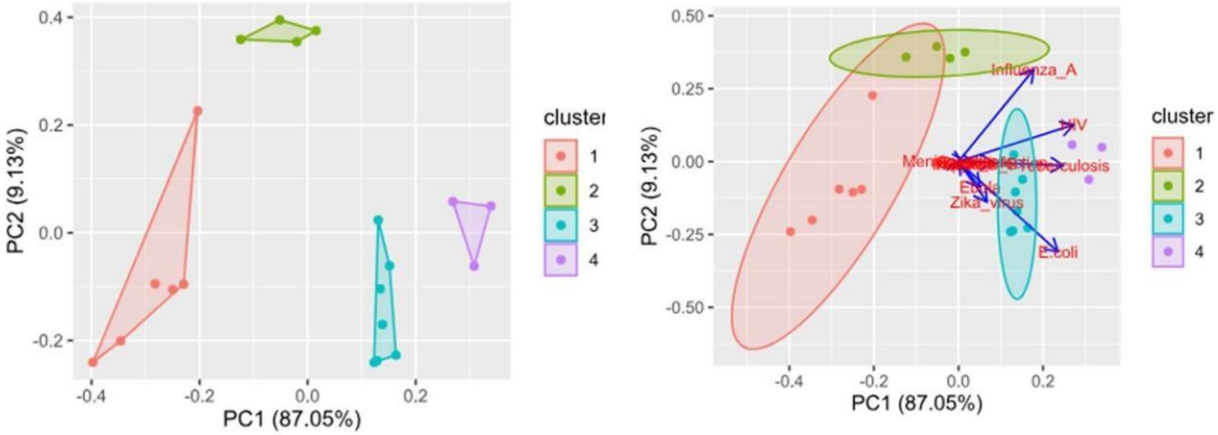


Şekil 4. 17: Tüm arama ölçütlerininin 20 yıllık verilerine ait ggbiplot temelli PCA grafiği.



Şekil 4. 18: "ggfortify" paketi üzerinden elde edilen PCA grafiği.

Temel bileşen analizlerinin bir üst seviyede detaylandırılması için yıl blokları ayrı birer küme olarak kabul edilmiştir. Bu amaçla "cluster" paketi kullanıldı ve yıllar bazındaki dağılımların homojenitesi matematiksel ve grafiksel olarak aktarıldı. Şekil 4.20 birincil eksenin varyans değerinin %87,5 ikincil eksenin ise %9.13 olduğunu saptamıştır. Bu durum tüm aramaölçütleri için bütün hastalıklarda yıllar bazındaki kümelenmenin düşük seviyede çeşitlilik gösterdiğini ortaya koymaktadır.



Şekil 4. 19: Dört yıl bloğunun dörtlü küme halindeki dağılımı (sol) ve verilerin elipsoid kümelenme ile yıl blokları halindeki dağılımı (sağ).

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasının sonuçları, son yirmi yılda bulaşıcı hastalık araştırmalarının küresel dağılımına ilişkin değerli bilgiler sunmaktadır. Çeşitli viral ve bakteriyel hastalıklarla ilgili bilimsel yayınların analizi, araştırma önceliklerinin dinamik doğasını ve küresel olayların araştırma odağı üzerindeki etkisini vurgulayarak farklı zamansal ve mekansal eğilimleri ortaya çıkarmıştır.

En çarpıcı bulgulardan biri, 2019'un sonlarında ortaya çıkmasının ardından COVID-19 ile ilgili araştırmalarda eşi benzeri görülmemiş bir artış yaşanmasıdır. Bu artış, SARS-CoV-2, hastalığın patogenezi, bulaşma dinamikleri ve potansiyel tedavi müdahaleleri ile ilgili yayınlardaki katlanarak artışın da gösterdiği gibi, bu yeni bulaşıcı tehdidi anlama ve onunla mücadele etme konusundaki küresel aciliyeti yansıtmaktadır. Bilim camiasının bu salgına verdiği hızlı yanıt, yeni ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların ele alınmasında uluslararası iş birliğinin ve açık veri paylaşımının önemini vurgulamaktadır. Ayrıca COVID-19 salgınına verilen yanıt, hızı ve ölçeği bakımından eşi benzeri görülmemiş niteliktedir. Virüsün ortaya çıkmasından sonraki aylar içinde, dünya çapındaki araştırmacılar virüsüngenomunu dizilemek, bulaşma şeklini belirlemek ve teşhis testleri ile tedavi müdahaleleri geliştirmek için seferber olmuşlardır. Bu hızlı müdahale, büyük miktarda genomik verinin gerçek zamanlı olarak analiz edilmesini sağlayan biyoinformatik alanındaki ilerlemeler sayesinde kolaylaşmıştır [83, 84]. Verilerin ve araştırma bulgularının açık paylaşımı, aşıların ve tedavilerin geliştirilmesini daha da hızlandırdığı ve sonuçta sayısız hayat kurtarıldığı bilinmektedir. COVID-19 salgınına verilen küresel yanıt, bilimsel iş birliğinin gücünün ve araştırma ve geliştirmeye yatırım yapmanın öneminin bir kanıtı olmuştur. Bu salgından çıkarılan dersler, şüphesiz yeni ortaya çıkan bulaşıcı hastalıklarla mücadeleye yönelik gelecekteki çabalara ışık tutacaktır.

Benzer şekilde, Ebola virüsü hastalığı üzerine yapılan araştırmaların analizi, 2014-2016 Batı Afrika salgını sırasında ve sonrasında kayda değer bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu, halk sağlığı endişelerinin arttığı dönemlerde bu ölümcül hastalığa olan ilginin arttığını vurgulamaktadır. Salgın sırasında ve sonrasında artan araştırma çabaları muhtemelen etkili aşıların ve tedavi edici müdahalelerin geliştirilmesine katkıda bulunmuş ve sonuçta salgının başarılı bir şekilde kontrol altına alınmasına yol açmıştır [85, 86]. Batı Afrika'daki Ebola salgını, ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların savunmasız nüfuslar üzerinde yaratabileceği yıkıcı etkinin çarpıcı bir göstergesi olmuştur. Salgın aynı zamanda bu tür salgınların kontrol altına

alınmasında hazırlıklı olmanın ve hızlı müdahalenin önemini de vurgulamıştır. Ebola salgınından çıkarılan dersler, COVID-19 salgını da dahil olmak üzere daha sonraki salgınlara yönelik küresel müdahaleye yön vermiştir. Ebola salgını, düşük ve orta gelirli ülkeleri orantısız bir şekilde etkileyen ihmal edilmiş tropikal hastalıklar için araştırma ve geliştirmeye daha fazla yatırım yapılması gerektiğinin de altını çizmiştir.

Yayın verilerinin zamansal analizi de farklı hastalıklar için farklı modeller ortaya koymuştur. HIV üzerine yapılan araştırmalar 20 yıllık dönem boyunca istikrarlı bir artış göstermiş olup, bu da bu kalıcı halk sağlığı sorununu ele almak için devam eden küresel çabaları yansıtmaktadır. Antiretroviral tedavinin geliştirilmesi, HIV'i ölümcül bir hastalıktan yönetilebilir kronik bir duruma dönüştürmüştür ve devam eden araştırmalar, PrEP gibi yeni önleme stratejileri geliştirmeye ve HIV için bir tedavi bulmaya odaklanmıştır [87, 88]. HIV/AIDS salgını, özellikle Sahra altı Afrika'da olmak üzere küresel sağlık üzerinde derin bir etki yaratmıştır. HIV insidansının azaltılması ve HIV ile yaşayan insanların yaşam kalitesinin iyileştirilmesi konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, hastalık önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Devam eden araştırmalar, yeni vakaları önleme ile tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve nihayetinde HIV için bir tedavi bulunması açısından büyük önem taşımaktadır. HIV/AIDS salgını, bulaşıcı hastalıkların etkili bir şekilde önlenmesi ve kontrol altına alınması için yoksulluk, damgalanma ve ayrımcılık gibi sağlığın sosyal belirleyicilerinin ele alınmasının önemini de vurgulamıştır.

Buna karşılık, meningococcus ve tüberküloz gibi diğer hastalıklar üzerine yapılan araştırmalar daha istikrarlı yayın eğilimleri göstermiş ve zaman içinde tutarlı bir araştırma ilgisi düzeyine işaret etmiştir. Bu hastalıklar, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde önemli halk sağlığı sorunları olmaya devam etmektedir ve devam eden araştırmalar, yüklerini azaltmak için yeni teşhis araçları, aşılar ve tedavi edici müdahaleler geliştirmek için gereklidir. Meningococcus hastalığı ve tüberküloz, zaman içinde tutarlı araştırma çabalarının odağı olmuş bulaşıcı hastalıklara iki örnektir. Bu hastalıklar, yeni ortaya çıkan bulaşıcı tehditler kadar medyanın ilgisini çekmese de, dünya çapında önemli ölçüde hastalık ve ölüme neden olmaya devam etmektedir [89], [90]. Bu hastalıkların önlenmesi, teşhisi ve tedavisine yönelik yeni araç ve stratejilerin geliştirilmesi için devam eden araştırmalar büyük önem taşımaktadır.

Yayın verilerinin mekânsal analizi, belirli hastalıklar için araştırmaların yoğunlaştığı noktaları belirlemiştir. Ebola virüsü hastalığı üzerine yapılan araştırmalar, Batı Afrika ve Demokratik Kongo Cumhuriyeti gibi salgın geçmişi olan bölgelerde yoğunlaşmıştır. Etkilenen bölgelerdeki araştırma çabalarının bu şekilde yoğunlaşması, muhtemelen klinik örneklerin mevcudiyeti, yerel araştırmacıların uzmanlığı ve acil halk sağlığı tehdidini ele alma aciliyetinden kaynaklanmaktadır. Benzer şekilde, Zika virüsü enfeksiyonuna ilişkin araştırmalar ağırlıklı

olarak Güney Amerika, Orta Amerika ve Karayipler dahil olmak üzere 2015-2016 salgınından etkilenen bölgelere odaklanmıştır. Bu bulgu, yeni ortaya çıkan bulaşıcı hastalıklara yanıt vermede bölgesel iş birliğinin ve veri paylaşımının önemini vurgulamaktadır. Bulaşıcı hastalıklarla ilgili araştırmaların mekânsal dağılımı genellikle salgınların coğrafikonumu ile finansman ve kaynakların mevcudiyetinden etkilenmektedir. Araştırmalarda bu gibi önemli noktaları belirlenerek, araştırma önceliklerini yönlendiren faktörleri daha iyi anlaşılabilir ve araştırmaların halk sağlığı ihtiyaçları ile uyumlu olması hedeflenebilir.

Korelasyon matrisi analizi, farklı hastalıklar arasında ilgi çekici ilişkiler olduğunu ortaya koymuştur. COVID-19 araştırmaları ile influenza A ve influenza B gibi diğer solunum yolu hastalıkları arasındaki güçlü pozitif korelasyon, COVID-19 pandemisinin diğer solunum yolu patojenlerine yönelik araştırma ilgisini artırmış olabileceğini düşündürmektedir. Bu artan ilgi, ortak bulaşma yolları, klinik belirtiler ve ortak enfeksiyon potansiyeline bağlanabilir. Bu korelasyonların altında yatan mekanizmaları ve bunların halk sağlığı üzerindeki etkilerini keşfetmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Korelasyon matrisi analizi, farklı hastalıklar arasındaki potansiyel ilişkileri belirlemek için değerli bir araç sağlar. Bu ilişkiler ortak risk faktörlerinden, bulaşma yollarından veya klinik belirtilerden kaynaklanıyor olabilir. Bu ilişkileri anlayarak, birden fazla hastalığı aynı anda önlemek ve kontrol etmek için daha etkili stratejiler geliştirilebilir.

PCA, araştırma ortamının bütünsel bir görünümünü sağlayarak yayın eğilimlerine göre farklı hastalık kümelerini ortaya çıkarmıştır. Ebola, Zika virüsü ve COVID- 19 gibi viral hastalıklar, ortaya çıkan bulaşıcı tehditler olarak ortak özelliklerini yansıtacak şekilde birlikte kümelenmiştir. Bu hastalıklar sıklıkla salgınlara ve pandemilere neden olmakta ve teşhis araçları, aşılar ve terapötik müdahaleler geliştirmek için hızlı araştırma müdahaleleri gerektirmektedir. Buna karşılık, *Escherichia coli* enfeksiyonları, gastrit ve *Helicobacter pylori* ve tüberküloz gibi bakteriyel hastalıklar ayrı bir küme oluşturarak farklı araştırma yörüngelerini vurgulamıştır. Bu hastalıklar genellikle belirli bölgelerde endemiktir ve antibiyotik direnci ve aşı geliştirme gibi konuları ele almak için sürekli araştırma gerektirir. PCA, karmaşık veri kümelerindeki örüntüleri ve ilişkileri tanımlamak için kullanılabilengüçlü bir istatistiksel araçtır. PCA'yı yayın verilerine uygulayarak, araştırma ortamını daha iyi anlayabilir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulan alanları belirlenebilir.

Bu tez çalışmasının bulguları üzerine inşa edilecek gelecekteki araştırmalar, araştırma eğilimlerinin daha ayrıntılı ve dinamik modellerini geliştirmeye odaklanarak, farklı çalışmaların yapılmasına öncülük edebilme potansiyelini taşımaktadır. Böylece, yayın verilerinin gerçek zamanlı takibini ve klinik araştırma veritabanları, finansman duyuruları ve patent başvuruları gibi ek bilgi kaynaklarının entegre edilmesi ve benzeri içerikler ile

çalışmalar geliştirilebilir. Böyle bir yaklaşım,gelişen araştırma ortamına ilişkin daha ayrıntılı ve güncel çalışmaların yapılmasını sağlayacaktır. Yapay zeka ve makine öğrenimi gibi gelişmekte olan teknolojilerin gelecekteki araştırma eğilimlerinişekillendirmedeki rolü de daha fazla araştırmayı gerektirmektedir. Bu teknolojiler araştırmanın yürütülme, analiz edilme ve uygulanma biçiminde devrim yaratma potansiyeline sahiptir. Araştırma ekosistemi üzerindeki etkilerini anlamak, faydalarını en üst düzeye çıkarmak ve ilgili zorlukları ele almak için çok önemli olacaktır.

Buna ek olarak, araştırmalarda sağlığın sosyal belirleyicilerinin ele alınmasının önemi giderek daha fazla kabul görmektedir. Gelecekteki çalışmalar, hastalık modellerini ve sağlık sonuçlarını etkileyen daha geniş sosyo-ekonomik, kültürel ve çevresel faktörleri göz önünde bulundurmalıdır. Bu perspektiflerin biyomedikal araştırmalara entegre edilmesi, daha bütüncül ve etkili halk sağlığı stratejilerine yol açabilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak bu tez, insanlarda bulaşıcı hastalıkların küresel dağılımını çözmede biyoinformatiğin gücünü göstermektedir. Bilimsel yayınları analiz ederek, araştırmaların zamansal ve mekânsal eğilimleri hakkında değerli bilgiler edinildi, araştırma noktalarını vurgulandı ve farklı hastalıklar arasındaki korelasyonları ortaya çıkarıldı. Bu bulguların halk sağlığı stratejileri, kaynak tahsisi ve araştırma önceliklendirmesi açısından önemli çıkarımları bulunmaktadır.

Araştırmamız, salgınlar ve pandemiler gibi küresel olaylardan etkilenen yayın eğilimleri ile bulaşıcı hastalık araştırmalarının dinamik doğasının altını çizmektedir. SARS-CoV-2 gibi yeni patojenlerin ortaya çıkması, araştırma önceliklerini hızla yeniden şekillendirebilir ve bilimsel yayınlarda bir artışa neden olabilir. Bu dinamikleri anlamak, gelecekteki araştırma ihtiyaçlarını öngörmek ve ortaya çıkan bulaşıcı tehditlere zamanında ve etkili bir yanıt vermek için çok önemlidir. Belirli hastalıklar için araştırma sıcak noktalarının belirlenmesi, bulaşıcı hastalık salgınlarının ele alınmasında bölgesel uzmanlık ve iş birliğinin önemini vurgulamaktadır.

Korelasyon matrisi analizi, farklı hastalıklar arasında ilgi çekici ilişkiler ortaya çıkararak gelecekteki araştırmalar için potansiyel yollar önermektedir. Örneğin, COVID-19 ve diğer solunum yolu hastalıkları üzerine yapılan araştırmalar arasındaki güçlü pozitif korelasyon, ortak patogenez ve bulaşma mekanizmalarının daha fazla araştırılmasını gerektirebilir. Bu korelasyonları anlamak, aynı anda birden fazla hastalığı önlemek ve kontrol etmek için daha etkili stratejiler geliştirmemize yardımcı olabilir. Örneğin, COVID-19 ve influenza araştırmaları arasındaki korelasyon, her iki virüsü de hedef alan aşıların ve tedavilerin geliştirilmesi konusunda bilgi verebilir.

PCA, araştırma ortamını görselleştirmek ve yayın eğilimlerine göre farklı hastalık kümelerini tanımlamak için değerli bir araç sağlamıştır. Bu bilgi, yüksekaraştırma faaliyeti alanlarını ve bilgi alanındaki potansiyel boşlukları belirleyerek araştırma önceliklendirmesine ve kaynak tahsisine rehberlik edebilir. Araştırma çabalarını yeterince çalışılmamış hastalıklara ve bölgelere odaklayarak, kaynakların en acil halk sağlığı ihtiyaçlarını ele almak için etkili bir şekilde tahsis edilmesini sağlanabilir. Hastalıkların yayın eğilimlerine göre kümelenmesi, farklı araştırma alanları arasındaki potansiyel potansiyel ilişkileri belirlememize de yardımcı olarak daha verimli ve etkili araştırma stratejilerine yol açabilir.

Yukarıda tartışılan bulgulara ek olarak bu tez, bulaşıcı hastalık araştırmalarında teknolojik ilerlemelerin ve bilimsel atılımların önemini de vurgulamaktadır. Yeni nesil dizileme (NGS, ing:"next generation sequencing") teknolojilerinin gelişimi, patojenleri ve konakçılarla etkileşimlerini inceleme konusundaki kabiliyetimizi geliştirmiştir. Biyoinformatik araçlar ve metodolojiler, büyük miktarlarda genomik verinin analiz edilmesini sağlayarak patojen evrimi, bulaşma dinamikleri ve ilaç direnci mekanizmaları hakkında yeni içgörüler elde edilmesine yol açmıştır. Bu gelişmeler, yeni teşhis araçlarının, aşıların ve terapötik müdahalelerin geliştirilmesinin önünü açmış ve nihayetinde bulaşıcı hastalıklarla mücadele etme becerimizi geliştirmiştir.

Bu araştırmanın bulguları, gelecekteki araştırmalar ve halk sağlığı uygulamaları için çeşitli çıkarımlara sahiptir. İlk olarak, bulaşıcı hastalık araştırmalarına, özellikle de yeterince çalışılmamış hastalıklara ve bölgelere sürekli yatırım yapılması gerektiğinin altını çizmektedir. İkinci olarak, ortaya çıkan bulaşıcı tehditlerin ele alınmasında uluslararası iş birliğinin ve veri paylaşımının öneminin altını çizmektedir. Üçüncü olarak, bulaşıcı hastalık araştırmalarına biyoinformatik, epidemiyoloji ve klinik araştırmaları entegre eden multidisipliner bir yaklaşımın gerekliliğini vurgulamaktadırlar. Bu farklı disiplinlerin güçlü yönlerini birleştirerek, bulaşıcı hastalıklar ve bunların insan sağlığı üzerindeki etkileri hakkında daha kapsamlı bir anlayış geliştirilebilinir.

Bu tez, biyoinformatiğin insanlarda görülen bulaşıcı hastalıkların küresel dağılımını çözmedeki gücünü ortaya koymaktadır. Bilimsel yayınları analiz ederek, araştırmaların zamansal ve mekansal eğilimleri hakkında değerli bilgiler edinilmiştir, araştırma sıcak noktalarını tanımladık ve farklı hastalıklar arasındaki korelasyonları ortaya çıkardık. Bu bulguların halk sağlığı stratejileri, kaynak tahsisi ve araştırma önceliklendirmesi bakımından önemli çıkarımları bulunmaktadır. Bulaşıcı hastalıkların yarattığı zorluklarla yüzleşmeye devam ettikçe, biyoinformatik bu hastalıkları önleme, teşhis etme ve tedavi etme çabalarımıza rehberlik etmede giderek daha önemli bir rol oynayacaktır. Biyoinformatiğin epidemiyoloji ve klinik araştırmalar gibi diğer disiplinlerle entegrasyonu, bulaşıcı hastalıklar ve bunların insan sağlığı üzerindeki etkileri hakkında daha kapsamlı bir anlayış geliştirmek için gerekli olacaktır. Birlikte çalışarak, küresel sağlık sonuçlarını iyileştirmek ve gelecek nesilleri bulaşıcı hastalıkların yıkıcı sonuçlarından korumak için bilim ve teknolojinin gücü kullanılabilinir.

Bu çalışma, R programlama dilinin bu alanda istatistiksel uygulamalarla birleştirilip ilk kez kullanıldığı bir uygulama olarak dikkat çekmektedir. R, sağladığı esneklik ve güçlü veri analizi yetenekleriyle, biyoinformatik araştırmalarında yenilikçi çözümler sunmuştur. Özellikle rentrez paketi ile gerçekleştirilen analizler, bulaşıcı hastalıkların küresel dağılımını anlamada önemli

bir kaynak olmuştur. Bu bulguların, gelecekteki biyomedikal araştırmalara yön verecek nitelikte olduğunu söylemek mümkündür.

Sonuç olarak, biyoinformatik yaklaşımlar, R programlama dili ve bütüncül istatistiksel yaklaşımlar, bulaşıcı hastalıkların küresel dağılımını çözümlemede yeni bir bakış açısı sunmaktadır. Bu çalışma, halk sağlığı stratejilerinin geliştirilmesi ve bilimsel araştırmaların yönlendirilmesi için önemlidir. Gelecekte, bu yöntemlerin daha geniş çapta uygulanması ve geliştirilmesi, biyomedikal araştırmaların etkinliğini ve verimliliğini artıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, Han C, Bisignano C, Rao P, Wool E, Johnson SC. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. The lancet. 2022 Feb 12;399(10325):629-55.
2. Bloom DE, Cadarette D. Infectious disease threats in the twenty-first century: strengthening the global response. Frontiers in immunology. 2019 Mar 28;10:549.
3. Woolhouse ME, Brierley L. Epidemiological characteristics of human-infective RNA viruses. Scientific data. 2018 Feb 20;5(1):1-6.
4. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, Daszak P. Global trends in emerging infectious diseases. Nature. 2008 Feb;451(7181):990-3.
5. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Røttingen JA, Klugman K, Davies S. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. The Lancet. 2016 Jan 9;387(10014):168-75.
6. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, Abdollahpour I. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. 2018 Nov 10;392(10159):1789-858.
7. International Health Regulations [internette]. 2016 [erişim tarihi 15.06.2024]. https://www.who.int/health-topics/international-health-regulations#tab=tab_1
8. Gardy JL, Loman NJ. Towards a genomics-informed, real-time, global pathogen surveillance system. Nature Reviews Genetics. 2018 Jan;19(1):9-20.
9. Carroll MW, Matthews DA, Hiscox JA, Elmore MJ, Pollakis G, Rambaut A, Hewson R, García-Dorival I, Bore JA, Koundouno R, Abdellati S. Temporal and spatial analysis of the 2014–2015 Ebola virus outbreak in West Africa. Nature. 2015 Aug 6;524(7563):97-101.
10. Meredith LW, Hamilton WL, Warne B, Houldcroft CJ, Hosmillo M, Jahun AS, Curran MD, Parmar S, Caller LG, Caddy SL, Khokhar FA. Rapid implementation of SARS-CoV-2 sequencing to investigate cases of health-care associated COVID-19: a prospective genomic surveillance study. The Lancet infectious diseases. 2020 Nov 1;20(11):1263-71.

11. Didelot X, Fraser C, Gardy J, Colijn C. Genomic infectious disease epidemiology in partially sampled and ongoing outbreaks. Molecular biology and evolution. 2017 Apr 1;34(4):997-1007.
12. Yehouenou CL, Bogaerts B, De Keersmaecker SC, Roosens NH, Marchal K, Tchiakpe E, Affolabi D, Simon A, Dossou FM, Vanneste K, Dalleur O. Whole-genome sequencing-based antimicrobial resistance characterization and phylogenomic investigation of 19 multidrug-resistant and extended-spectrum beta-lactamase-positive Escherichia coli strains collected from hospital patients in Benin in 2019. Frontiers in microbiology. 2021 Dec 9;12:752883.
13. Walker TM, Ip CL, Harrell RH, Evans JT, Kapatai G, Dedicoat MJ, Eyre DW, Wilson DJ, Hawkey PM, Crook DW, Parkhill J. Whole-genome sequencing to delineate Mycobacterium tuberculosis outbreaks: a retrospective observational study. The Lancet infectious diseases. 2013 Feb 1;13(2):137-46.
14. Heinson AI, Ewing RM, Holloway JW, Woelk CH, Niranjan M. An evaluation of different classification algorithms for protein sequence-based reverse vaccinology prediction. Plos one. 2019 Dec 13;14(12):e0226256.
15. Doytchinova IA, Flower DR. VaxiJen: a server for prediction of protective antigens, tumour antigens and subunit vaccines. BMC bioinformatics. 2007 Dec;8:1-7.
16. Chia WN, Goh YS, Rénia L. Novel approaches to identify protective malaria vaccine candidates. Frontiers in microbiology. 2014 Nov 17;5:115907.
17. Smith DL, Battle KE, Hay SI, Barker CM, Scott TW, McKenzie FE. Ross, Macdonald, and a theory for the dynamics and control of mosquito-transmitted pathogens. PLoS pathogens. 2012 Apr 5;8(4):e1002588.
18. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, Douglas P, Falzon D, Gaudreau MA, Goletti D, González Ochoa ER, LoBue P, Matteelli A, Njoo H, Solovic I, Story A, Tayeb T, van der Werf MJ, Weil D, Zellweger JP, Abdel Aziz M, Al Lawati MR, Aliberti S, Arrazola de Oñate W, Barreira D, Bhatia V, Blasi F, Bloom A, Bruchfeld J, Castelli F, Centis R, Chemtob D, Cirillo DM, Colorado A, Dadu A, Dahle UR, De Paoli L, Dias HM, Duarte R, Fattorini L, Gaga M, Getahun H, Glaziou P, Goguadze L, Del Granado M, Haas W, Järvinen A, Kwon GY, Mosca D, Nahid P, Nishikiori N, Noguer I, O'Donnell J, Pace-Asciak A, Pompa MG, Popescu GG, Robalo Cordeiro C, Rønning K, Ruhwald M, Sculier JP, Simunović A, Smith-Palmer A, Sotgiu G, Sulis G, Torres-Duque CA, Umeki K, Uplekar M, van Weezenbeek C, Vasankari T, Vitillo RJ, Voniatis C, Wanlin M, Raviglione . Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. Eur Respir J. 2015;45:928-52.

19. Gómez Gómez RE, Kim J, Hong K, Jang JY, Kisiju T, Kim S, Chun BC. Association between climate factors and dengue fever in Asuncion, Paraguay: A Generalized additive model. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022 Sep 26;19(19):12192.
20. Fauci AS, Morens DM. Zika virus in the Americas—yet another arbovirus threat. New England journal of medicine. 2016 Feb 18;374(7):601-4.
21. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, Agha M, Agha R. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. International journal of surgery. 2020 Jun 1;78:185-93.
22. Lai S, Ruktanonchai NW, Zhou L, Prosper O, Luo W, Floyd JR, Wesolowski A, Santillana M, Zhang C, Du X, Yu H. Effect of non-pharmaceutical interventions to contain COVID-19 in China. nature. 2020 Sep 17;585(7825):410-3.
23. McKibbin W, Fernando R. The global macroeconomic impacts of COVID-19: Seven scenarios. Asian Economic Papers. 2021 Jun 1;20(2):1-30.
24. Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. New England journal of medicine. 1998 Aug 20;339(8):520-32.
25. Dorigatti I, Cauchemez S, Ferguson NM. Increased transmissibility explains the third wave of infection by the 2009 H1N1 pandemic virus in England. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013 Aug 13;110(33):13422-7.
26. Lewnard JA, Reingold AL. Emerging challenges and opportunities in infectious disease epidemiology. American journal of epidemiology. 2019 May 1;188(5):873-82.
27. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19—navigating the uncharted. New England Journal of Medicine. 2020 Mar 26;382(13):1268-9.
28. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. Jama. 2020 Aug 25;324(8):782-93.
29. Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-Paredes C, Ault SK, Periago MR. The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: a review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. PLoS neglected tropical diseases. 2008 Sep 24;2(9):e300.
30. Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: human fungal infections. Science translational medicine. 2012 Dec 19;4(165):165rv13-.
31. Chattaway MA, Jenkins C, Ciesielczuk H, Day M, DoNascimento V, Day M, Rodríguez I, van Essen-Zandbergen A, Schink AK, Wu G, Threlfall J. Evidence of evolving extraintestinal

enteroaggregative Escherichia coli ST38 clone. Emerging infectious diseases. 2014 Nov;20(11):1935.

32. Lukjancenko O, Wassenaar TM, Ussery DW. Comparison of 61 sequenced Escherichia coli genomes. Microbial ecology. 2010 Nov;60:708-20.
33. Rasko DA, Rosovitz MJ, Myers GS, Mongodin EF, Fricke WF, Gajer P, Crabtree J, Sebaihia M, Thomson NR, Chaudhuri R, Henderson IR. The pangenome structure of Escherichia coli: comparative genomic analysis of E. coli commensal and pathogenic isolates. Journal of bacteriology. 2008 Oct 15;190(20):6881-93.
34. Croxen MA, Law RJ, Scholz R, Keeney KM, Wlodarska M, Finlay BB. Recent advances in understanding enteric pathogenic Escherichia coli. Clinical microbiology reviews. 2013 Oct;26(4):822-80.
35. Ingle DJ, Levine MM, Kotloff KL, Holt KE, Robins-Browne RM. Dynamics of antimicrobial resistance in intestinal Escherichia coli from children in community settings in South Asia and sub-Saharan Africa. Nature microbiology. 2018 Sep;3(9):1063-73.
36. Manges AR, Geum HM, Guo A, Edens TJ, Fibke CD, Pitout JD. Global extraintestinal pathogenic Escherichia coli (ExPEC) lineages. Clinical microbiology reviews. 2019 Jun 19;32(3):10-128.
37. Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. Epidemiologic reviews. 2000 Jan 1;22(2):283-97.
38. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. New England Journal of Medicine. 2002 Oct 10;347(15):1175-86.
39. Smyk DS, Koutsoumpas AL, Mytilinaiou MG, Rigopoulou EI, Sakkas LI, Bogdanos DP. Helicobacter pylori and autoimmune disease: cause or bystander. World journal of gastroenterology: WJG. 2014 Jan 1;20(3):613.
40. Sipponen P, Maaroos HI. Chronic gastritis. Scandinavian journal of gastroenterology. 2015 Jun 3;50(6):657-67.
41. Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. Epidemiologic reviews. 2000 Jan 1;22(2):283-97.
42. Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, Genta RM, Graham DY, Hattori T, Malfertheiner P, Nakajima S. OLGA staging for gastritis: a tutorial. Digestive and liver disease. 2008 Aug 1;40(8):650-8.
43. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence consensus report. Gut. 2017 Jan 1;66(1):6-30.

44. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. Gut. 2020 Dec 1;69(12):2113-21.
45. Moodley Y, Linz B, Bond RP, Nieuwoudt M, Soodyall H, Schlebusch CM, Bernhöft S, Hale J, Suerbaum S, Mugisha L, Van der Merwe SW. Age of the association between Helicobacter pylori and man. PLoS pathogens. 2012 May 10;8(5):e1002693.
46. Hooi JK, Lai WY, Ng WK, Suen MM, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VW, Wu JC, Chan FK. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2017 Aug 1;153(2):420-9.
47. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. The Lancet. 2007 Jun 30;369(9580):2196-210.
48. Bennett JS, Jolley KA, Earle SG, Corton C, Bentley SD, Parkhill J, Maiden MC. A genomic approach to bacterial taxonomy: an examination and proposed reclassification of species within the genus Neisseria. Microbiology. 2012 Jun;158(6):1570-80.
49. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. Vaccine. 2009 Jun 24;27:B51-63.
50. Floyd K, Glaziou P, Zumla A, Raviglione M. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era. The Lancet Respiratory Medicine. 2018 Apr 1;6(4):299-314.
51. Kaufmann SH, Weiner J, von Reyn CF. Novel approaches to tuberculosis vaccine development. International Journal of Infectious Diseases. 2017 Mar 1;56:263-7.
52. Heymann DL, Chen L, Takemi K, Fidler DP, Tappero JW, Thomas MJ, Kenyon TA, Frieden TR, Yach D, Nishtar S, Kalache A. Global health security: the wider lessons from the west African Ebola virus disease epidemic. The Lancet. 2015 May 9;385(9980):1884-901.
53. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. The Lancet. 2011 Mar 5;377(9768):849-62.
54. Bausch DG, Schwarz L. Outbreak of Ebola virus disease in Guinea: where ecology meets economy. PLoS neglected tropical diseases. 2014 Jul 31;8(7):e3056.
55. Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, Rouquet P, Hassanin A, Yaba P, Délicat A, Paweska JT, Gonzalez JP, Swanepoel R. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. Nature. 2005 Dec 1;438(7068):575-6.
56. Olival KJ, Hosseini PR, Zambrana-Torrelio C, Ross N, Bogich TL, Daszak P. Host and viral traits predict zoonotic spillover from mammals. Nature. 2017 Jun 29;546(7660):646-50.
57. Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, Magassouba NF, Soropogui B, Sow MS, Keïta S, De Clerck H, Tiffany A. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. New England Journal of Medicine. 2014 Oct 9;371(15):1418-25.

58. Worobey M, Santiago ML, Keele BF, Ndjango JB, Joy JB, Labama BL, Dhed'a BD, Rambaut A, Sharp PM, Shaw GM, Hahn BH. Contaminated polio vaccine theory refuted. Nature. 2004 Apr 22;428(6985):820-.
59. Hemelaar J, Elangovan R, Yun J, Dickson-Tetteh L, Kirtley S, Gouws-Williams E, Ghys PD, Alash'le G A, Agwale S, Archibald C, Avidor B. Global and regional epidemiology of HIV-1 recombinants in 1990–2015: a systematic review and global survey. The Lancet HIV. 2020 Nov 1;7(11):e772-81.
60. Gupta RK, Gregson J, Parkin N, Haile-Selassie H, Tanuri A, Forero LA, Kaleebu P, Watera C, Aghokeng A, Mutenda N, Dzangare J. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis. The Lancet infectious diseases. 2018 Mar 1;18(3):346-55.
61. Barouch DH, Picker LJ. Novel vaccine vectors for HIV-1. Nature Reviews Microbiology. 2014 Nov;12(11):765-71.
62. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet [internette]. 2023 [erişim tarihi 15.06.2024]. https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet
63. Krammer F, Smith GJ, Fouchier RA, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, Palese P, Shaw ML, Treanor J, Webster RG, García-Sastre A. Influenza. Nature reviews. Disease primers. 2018;4(1).
64. Taubenberger JK, Kash JC. Influenza virus evolution, host adaptation, and pandemic formation. Cell host & microbe. 2010 Jun 17;7(6):440-51.
65. Olsen B, Munster VJ, Wallensten A, Waldenström J, Osterhaus AD, Fouchier RA. Global patterns of influenza A virus in wild birds. science. 2006 Apr 21;312(5772):384-8.
66. Webster RG, Govorkova EA. Continuing challenges in influenza. Annals of the New York Academy of Sciences. 2014 Sep;1323(1):115-39.
67. Nakajima S, Nishikawa F, Nakamura K, Nakajima K. Comparison of the HA genes of type B influenza viruses in herald waves and later epidemic seasons. Epidemiology & Infection. 1992 Dec;109(3):559-68.
68. Caini S, Kusznierz G, Garate VV, Wangchuk S, Thapa B, de Paula Júnior FJ, Ferreira de Almeida WA, Njouom R, Fasce RA, Bustos P, Feng L. The epidemiological signature of influenza B virus and its B/Victoria and B/Yamagata lineages in the 21st century. PloS one. 2019 Sep 12;14(9):e0222381.
69. Grohskopf LA. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2019–20 influenza season. MMWR. Recommendations and Reports. 2019;68.

70. Baud D, Gubler DJ, Schaub B, Lanteri MC, Musso D. An update on Zika virus infection. The Lancet. 2017 Nov 4;390(10107):2099-109.
71. Faria NR, Azevedo RD, Kraemer MU, Souza R, Cunha MS, Hill SC, Thézé J, Bonsall MB, Bowden TA, Rissanen I, Rocco IM. Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. Science. 2016 Apr 15;352(6283):345-9.
72. Lazear HM, Diamond MS. Zika virus: new clinical syndromes and its emergence in the western hemisphere. Journal of virology. 2016 May 15;90(10):4864-75.
73. Brault JB, Khou C, Basset J, Coquand L, Fraisier V, Frenkiel MP, Goud B, Manuguerra JC, Pardigon N, Baffet AD. Comparative analysis between flaviviruses reveals specific neural stem cell tropism for Zika virus in the mouse developing neocortex. EBioMedicine. 2016 Aug 1;10:71-6.
74. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. nature. 2020 Mar;579(7798):270-3.
75. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The lancet. 2020 Feb 22;395(10224):565-74.
76. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. Current biology. 2020 Apr 6;30(7):1346-51.
77. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. cell. 2020 Apr 16;181(2):271-80.
78. Garcia-Basteiro AL, Moncunill G, Tortajada M, Vidal M, Guinovart C, Jimenez A, Santano R, Sanz S, Méndez S, Llupià A, Aguilar R. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among health care workers in a large Spanish reference hospital. Nature communications. 2020 Jul 8;11(1):3500.
79. Yancy CW. COVID-19 and african americans. Jama. 2020 May 19;323(19):1891-2.
80. Wickham, H., Bryan, J. R Packages, 2nd Edition, 2023: 381. O'Reilly Media, Inc.
81. Swift ML. GraphPad prism, data analysis, and scientific graphing. Journal of chemical information and computer sciences. 1997 Mar 24;37(2):411-2.
82. Winter DJ. rentrez: An R package for the NCBI eUtils API. PeerJ Preprints; 2017 Aug 25.
83. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang WC, Wang CB, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. Critical reviews in clinical laboratory sciences. 2020 Aug 17;57(6):365-88.

84. Ma L, Li H, Lan J, Hao X, Liu H, Wang X, Huang Y. Comprehensive analyses of bioinformatics applications in the fight against COVID-19 pandemic. Computational biology and chemistry. 2021 Dec 1;95:107599.
85. Oluwagbemi O, Awe O. A comparative computational genomics of Ebola Virus Disease strains: In-silico Insight for Ebola control. Informatics in Medicine Unlocked. 2018 Jan 1;12:106-19.
86. Kawuki J, Yu X, Musa TH. Bibliometric Analysis of Ebola Research Indexed in Web of Science and Scopus (2010-2020). BioMed research international. 2020;2020(1):5476567.
87. Altuntaş-Aydın Ö, Gündüz A, İnan A, Kumbasar-Karaosmanoğlu H, Mete B, Tekin S, Yıldız DS, Tabak F. HIV İnfeksiyonunda Hızlı Antiretroviral Tedavi Başlanması. Klimik Dergisi. 2022;35(1):1-5.
88. İnkaya AÇ. HIV enfeksiyonu ve inflamasyon. Türkiye Klinikleri. 2021;1:6-12.
89. YEŞİL E, HACIMUSTAFAOĞLU M. Antibakteriyel Profilaksi. Turkiye Klinikleri Pediatric Infectious Diseases-Special Topics. 2021;2(3):127-32.
90. Kara M, Somer A. Meningokok Aşıları. Journal of the Child/Cocuk Dergisi. 2019 Apr 1;19(2).

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Alibay Novruzlu

Eğitim Bilgileri

Lise : 179 Numaralı Tam Orta Okul (2007-2018)
Lisans : Azerbaycan Devlet Petrol ve Endüstri Üniversitesi(2018-2022)

Yabancı Dil : Türkçe C2

Rusca C2

İngilizce B2