

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

2015-2017 YILLARI ARASINDAKİ İKİ İNFLUENZA
SEZONUNDA İNFLUENZA BENZERİ HASTALIK
BULGULARI İLE YATIŞI OLAN VE İNFLUENZA SAPTANAN
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Özge ÖZGEN TOP

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Özlem GÜZEL TUNÇCAN

ANKARA
MAYIS 2019

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

2015-2017 YILLARI ARASINDAKİ İKİ İNFLUENZA
SEZONUNDA İNFLUENZA BENZERİ HASTALIK
BULGULARI İLE YATIŞI OLAN VE İNFLUENZA SAPTANAN
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Özge ÖZGEN TOP

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Özlem GÜZEL TUNÇCAN

ANKARA
MAYIS 2019

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Özge ÖZGEN TOP
Baba Adı	Önder
Doğum Yeri/Tarihi	Ankara/10.09.1989
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2013 / 12-13/29
Mezun Olduğu Fakülte	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay:5
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: 2015-2017 Yılları Arasındaki İki İnfluenza Sezonunda İnfluenza Benzeri Hastalık Bulguları ile Yatışı Olan ve İnfluenza Saptanan Hastaların Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI: Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na teslim edilen tezi, tez jüri üyeleri tarafından incelenmiş ve oy birliği ile uzmanlık tezi olabileceğine karar verilmiştir.

Tezi başarılı bulunmuştur. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

Prof. Dr. Kenan HİZEL
T.C. Gazi Üniversitesi
Gazi Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları
Dip. No: 8724 - Dip. Tas. No: 62137

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
PROF. Dr Kenan HİZEL

ÜYE
Doç. Dr. Özlem GÜZEL TUNÇCAN

ÜYE
Prof. Dr. Şaheniz Deniz ATAĞENT
Ulusal Ünv. Öğretim Üyesi

TEŞEKKÜR

Başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Kenan HİZEL olmak üzere eğitim sürecim boyunca bilgilerinden ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim ve kendime rol model edindiğim sevgili hocalarım Prof. Dr. Fatma ULUTAN, Prof. Dr. Firdevs AKTAŞ, Prof. Dr. Esin ŞENOL, Prof. Dr. Murat DİZBAY ve Doç. Dr. Özlem GÜZEL TUNÇCAN'a çok teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Tezimin planlanması ve yürütülmesinde emeği geçen ve bana yol gösteren tez danışmanım sayın Doç. Dr. Özlem GÜZEL TUNÇCAN'a ayrıca teşekkür ederim.

Tezimin yazım aşamasında bana çok yardımcı olan ve desteğini hiç esirgemeyen öğretim görevlimiz Dr. Hasan Selçuk ÖZGER'e teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım ve güzel paylaşımlarımız olan çalışma arkadaşlarıma ayrıca her zaman her konuda özellikle yanımda olan sevgili dostlarım Hemş. Rahşan BAŞYURT ve Dr. Pınar AYSERT YILDIZ'a ayrıca teşekkür ederim.

Enfeksiyon Kontrol Komitesi ve değerli hemşirelerine bana kattıkları bilgi ve tecrübelerinden dolayı teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip ve her zaman her konuda yanımda olan ve bana sonsuz güven veren annem, babam ve sevgili eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İNFLUENZA VİRUSLARI.....	3
2.1.1. Genel Özellikleri.....	3
2.1.2. İnfluenza Viruslarının Konak Özgüllüğü.....	4
2.1.3. İnfluenza İsimlendirilmesi	5
2.1.4. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4.1. İnfluenza Viruslarında Antijenik Değişim.....	6
2.1.4.2. İnfluenza Virusunun Neden Olduğu Pandemiler	7
2.1.4.3. Zoonotik/Varyant İnfluenza	8
2.1.5. İnfluenza Enfeksiyonlarında Patogenez ve İmmünite	9
2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular	12
2.1.6.1. İnfluenza Virus Tipleri Arasındaki Farklılıklar	13
2.1.7. İnfluenza Komplikasyonları.....	13
2.1.7.1. Pnömoni	15
2.1.7.2. Miyozit ve rabdomyoliz	17
2.1.7.3. Kardiyak Komplikasyonlar	17
2.1.7.4. Santral Sinir Sistemi (SSS) Komplikasyonları	18
2.1.7.5. Toksik Şok Sendromu.....	18
2.1.8. Tanı	19
2.1.8.1. Moleküler Yöntemler(65)	21
2.1.8.2. Antijen Testleri	21
2.1.8.3. Viral Kültür.....	22
2.1.8.4. Serolojik Testler.....	22
2.1.9. Tedavi	22

2.1.10. Korunma	25
2.2. İNFLUENZA DIŞI SOLUNUM YOLU VİRUSLARI	28
2.2.1. Respiratuvar Sinsityal Virus (RSV).....	29
2.3. SÜRVEYANS	30
2.3.1. Grip Sürveyansı	31
2.3.1.1. Dünyada Grip Sürveyansı	32
2.3.1.2. ABD’de Grip Sürveyansı	34
2.3.1.3. Avrupa’da Grip Sürveyansı	35
2.3.1.4. Türkiye’de Grip Sürveyansı.....	36
2.3.1.5. 2015-2016 ve 2016-2017 İnfluenza Sezonunda Dünyada ve Türkiye’deki Sürveyans Verileri	38
2.3.1.6. Global İnfluenza Hastane Sürveyans Ağı (The Global İnfluenza Hospital Surveillance Network, GIHSN).....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Hasta Grubu ve İzlemi	45
3.2. Veri Toplanması ve Örnek Alma.....	47
3.3. Laboratuvar Prosedürleri	49
3.4. Veri Giriőı ve İstatistiksel Analiz.....	49
4. BULGULAR	51
4.1.Çalışma İçin Taranan Tüm Hastaların Dağılımı	51
4.2. İzole Edilen Viral Etkenlerin Yıllara Göre Dağılımı	52
4.3. IBH Semptomları ile Başvuran Tüm Hastaların Genel Özellikleri	53
4.4. IBH Semptomları ile Başvuran Tüm Hastalarda Yoğun Bakım Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi.....	56
4.5. IBH Semptomları ile Başvuran İnfluenza Pozitif ve Negatif Hastaların Değerlendirilmesi.....	59
4.6. İnfluenza Alt Tipleri Arasındaki Farklılıkların Değerlendirilmesi	62
4.7. İnfluenza Pozitif Hastalarda Pnömoni için Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi	64
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	66
6. KAYNAKÇA	93
7.ÖZET.....	103
8. SUMMARY	106
9. ÖZGEÇMİŞ.....	109

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACIP	: Advisory Committee on Immunization Practices, Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
ARI	: Acute Respiratory Infection, Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BMI	: Body Mass Index, Vücut Kitle İndeksi
CDC	: Center for Disease Control and Prevention, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CTL	: Sitotoksik T Lenfosit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DM	: Diabetes Mellitus
ECDC	: The European Centre for Disease Prevention and Control, Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi
ECMO	: Extra Corporeal Membrane Oxygenation
EISN	: The European Influenza Surveillance Network, Avrupa İnfluenza Sürveyans Ağı
EKG	: Elektrokardiyografi
ERLI-Net	: European Reference Laboratory Network for Human Influenza, Avrupa İnfluenza Referans Laboratuvar Ağı
FDA	: Food and Drug Administration
GIHSN	: The Global Influenza Hospital Surveillance Network, Global İnfluenza Hastane Sürveyans Ağı
GIP	: Global Influenza Programı
GISRS	: Global Influenza Surveillance and Response System, Global İnfluenza Sürveyans ve Yanıt Sistemi
HA	: Hemaglütinin
IBH	: İnfluenza Benzeri Hastalık
ILI	: İnfluenza Like Illness, İnfluenza Benzeri Hastalık

KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
NA	: Nöraminidaz
PCR	: Polymerase Chain Reaction, Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RSV	: Respiratuvar Sinsityal Virüs
RT	: Real Time
RT-PCR	: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
SARI	: Severe Acute Respiratory İnfection, Ciddi Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu
SSS	: Santral Sinir Sistemi
THSK	: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. ICD 10 tanı kodları	46
Tablo 2. IBH vaka tanımı	47
Tablo 3. Taranan tüm hastaların dağılımı	52
Tablo 4. İzole edilen etkenlerin yıllara göre dağılımı	53
Tablo 5. IBH semptomları ile başvuran ve çalışmaya dahil edilen tüm hasta bilgileri	55
Tablo 6. IBH semptomları ile başvuran hastalarda yoğun bakım yatışı olan ve olmayan hastaların değerlendirilmesi	58
Tablo 7. İnfluenza pozitif ve negatif hastaların değerlendirilmesi	61
Tablo 8. Lojistik regresyon modellemelerinde influenza pozitiflik durumuna etkili olduğu düşünülen parametrelerin değerlendirilmesi	62
Tablo 9. İnfluenza Alt Tipleri Arasındaki Farklılıkların Değerlendirilmesi	63
Tablo 10. İnfluenza pozitif hastalarda pnömonisi olan ve olmayan hastaların değerlendirilmesi	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Dünyada 2015-2016 grip mevsiminde influenza virus tiplerinin ve alt tiplerinin dağılımı(116).....	41
Şekil 2. Türkiye’de 2015-2016 grip mevsiminde influenza virus tiplerinin ve alt tiplerinin dağılımı(114).....	41
Şekil 3. Dünyada 2016-2017 grip mevsiminde influenza virus tiplerinin ve alt tiplerinin dağılımı(116).....	42
Şekil 4. Türkiye’de 2016-2017 grip mevsiminde influenza virus tiplerinin ve alt tiplerinin dağılımı(105).....	42

1.GİRİŞ

Akut solunum yolu enfeksiyonları insanların yaşamı boyunca en sık karşılaştıkları hastalıktır. Yaş, çevre koşulları, sağlık hizmeti ortamı ve altta yatan hastalıklara göre etyolojide farklı mikroorganizmalar görülebilmektedir(1). İnfluenza da akut solunum yolu hastalıklarında önemli bir yer tutmaktadır ve tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Genel olarak influenzayı klinik olarak, diğer etkenlerin neden olduğu akut solunum yolu enfeksiyonlarından ayırt etmek zordur(2).

İnfluenzanın A,B,C ve D şeklinde 4 tipi mevcuttur. İnfluenza A ve B virusları dolaşımda yaygın olarak bulunmakta ve mevsimsel salgınlara neden olmaktadır. Mevsimsel influenza ani başlayan ateş, öksürük, baş ağrısı, kas ve eklem ağrısı, şiddetli halsizlik, boğaz ağrısı ve burun akıntısı ile karakterize olabilir. Çoğu insan tıbbi müdahale gerektirmeden bir hafta içinde iyileşir. Ancak eşlik eden komorbid hastalıklar gibi özellikle yüksek risk altındaki kişilerde ağır hastalıklara veya ölüme neden olabilir. Dünya çapında, yıllık yaklaşık 3 ila 5 milyon şiddetli hastalık vakası ve yaklaşık 290.000 ila 650.000 ölümün görüldüğü tahmin edilmektedir. Ciddi iş gücü kaybı ve ekonomik kayıplara neden olabilmektedir. Şüpheli veya kanıtlanmış influenza virus enfeksiyonu ile ilişkili ciddi veya progresif hastalığı olan hastalar en kısa sürede antiviral ilaçlarla tedavi edilmelidir. Hastalığı ve komplikasyonlarını önlemenin en etkili yolu aşılamaadır . Güvenli ve etkili aşılar mevcuttur ve 60 yıldan uzun süredir

kullanılmaktadır. Aşılamadan sonra bağışıklık zamanla azalır, bu nedenle influenzaya karşı korunmak için yıllık aşılama önerilmektedir(3).

Virüs yüksek antijenik değişime uğrama özelliği nedeniyle epidemi ve pandemilere yol açabilir, bu nedenle influenza viruslarının yakın takibi önemlidir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de influenza sürveyansı yapılmaktadır ve influenza sezonunun başlangıç ve bitiş zamanlarını tespit etmek ve izlemek, dolaşımdaki virüs suşlarını tespit etmek, virüslerin yapısında meydana gelecek değişiklikleri saptamak, şiddetli influenza vakalarını değerlendirmek, aşılarla kullanılacak virüs tiplerini saptamak ve antiviral ilaçlara karşı virüs direncini değerlendirmek üzere bilgiler sunmaktadır(2).

Çalışmamızın amacı 2015-2017 influenza sezonunda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan tanı kodu bazlı ve laboratuvara dayalı influenza sürveyans verilerini kullanarak:

- İnfluenza hastalık yükünün değerlendirilmesi
- İnfluenza saptanan hastalardaki virüs alt tip dağılımlarının değerlendirilmesi
- Laboratuvar tarafından doğrulanmış influenza vakalarının klinik ve laboratuvar bulgularının ve risk faktörlerinin karşılaştırılması
- İnfluenza alt tipleri ile hasta özellikleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi
- İnfluenza saptanan hastalarda pnömoni gelişimi açısından risk faktörlerinin değerlendirilmesi
- İnfluenza benzeri hastalık bulguları ile yatışı yapılan hastalardaki yoğun bakım risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

İnfluenza (grip), dünyanın tüm bölgelerinde görülebilen özellikle çocuklarda, ileri yaşlarda ve kronik hastalığı olan kişilerde komplikasyon ve ölümle sonuçlanabilen ayrıca ülkeler için ciddi ekonomik kayıplara yol açabilen bulaşıcı bir akut solunum yolu enfeksiyonudur. Geniş halk kitlelerini etkilediği için halk sağlığı açısından da özel önemi olan bir enfeksiyon hastalığıdır. İnfluenza virusu sürekli antijenik değişim göstererek epidemilere ve pandemilere yol açabilmektedir. Pandemiler sırasında morbidite ve mortalite oranları belirgin olarak artmakta, pandemi dışındaki mevsimsel salgınlarda da komplikasyonlar ve ölüm görülebilmektedir. Bu nedenle hastalığın genel özelliklerinin, başlangıç ve bitiş dönemlerinin, hastalığın ciddi sonuçlarla seyretmesine neden olacak risk faktörlerinin bilinmesi, hastalıktan korunma ve tedavi için gerekli önlemlerin alınması oldukça önemlidir ve bu nedenle sürveyans kapsamında takip edilmektedir. Bu bölümde influenza virusu ile ilgili detaylı bilgiler verilecek ve influenza sürveyansından bahsedilecektir.

2.1. İNFLUENZA VİRUSLARI

2.1.1. Genel Özellikleri

İnfluenza virusları, Orthomyxoviridae familyası içerisinde yer alan, 80-120 nm büyüklüğünde, helikal nükleokapsidli, zarflı RNA virüsleridir(4). Majör

antijenik özelliklerine göre üç ana influenza virus tipi (A, B ve C) ve yakın zamanda tarif edilen dördüncü bir tip (D) bulunmaktadır(5). İnsanlarda en sık hastalık yapan tipler influenza A ve B'dir.

İnfluenza A, yüzey glikoproteinleri olan hemaglutinin (HA) ve nöraminidaz (NA) yapılarının farklı birliktelikleri sonucunda antijenik özellikleri tamamen farklı olan alt tiplere ayrılmaktadır. İnfluenza A'da en az 16 farklı hemaglutinin ve 9 farklı nöraminidaz bulunmaktadır(6). İnfluenza B'de ise tek bir hemaglutinin ve tek bir nöraminidaz bulunmaktadır. Dolaşımda Yamagata ve Victoria olarak adlandırılan 2 farklı soy şeklinde bulunan influenza B virusu mevsimsel grip etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. İnfluenza C virusu ise, dolaşımda tek bir soy halinde bulunur ve sporadik enfeksiyonlara neden olur(7).

2.1.2. İnfluenza Viruslarının Konak Özgüllüğü

İnfluenza tip A viruslarının doğal kaynağı yabani kuşlardır, ancak bu virüsler çok geniş konak özgüllüğü (örn. evcil kuşlar, domuz, insan, at, sığır, kedi, köpek, deniz memelileri vb.) göstermektedir. Evcil domuz, hem insan hem de kuş orijinli virüslerin üremesine olanak verdiğinden, bu tiplerin yeniden karışıma uğraması açısından en uygun konaktır. Kuş tiplerinin ise insana geçişi sınırlı olup insanda zayıf replikasyon gösterir. İnfluenza tip B'nin doğal konağı insandır; influenza tip C ise insan ve nadiren domuzları enfekte etmektedir. İnfluenza D yeni tanımlanmıştır ve öncelikle bir sığır rezervuarı ile ilişkilidir ve insan enfeksiyonu ile ilişkilendirilmemiştir(4, 5).

2.1.3. İnfluenza İsimlendirilmesi

İnfluenza viruslarının alt tip çeşitliliği nedeniyle, isimlendirilmeleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen formüle göre yapılmaktadır(8). Bu formülde; “virüs tipi/orijin aldığı konak/orijin aldığı coğrafi bölge/izolat numarası/izolasyon yılı (tip A için HA ve NA alt tipleri)” belirtilmekte [örn. A/Avian/Hong Kong/1/97 (H5N1)], ancak insan izolatlarında orijin aldığı konak belirtilmemektedir [örn. A/California/7/2009(H1N1)].

2.1.4. Epidemiyoloji

İnfluenza tüm yaş gruplarını etkileyebilmektedir fakat influenza açısından daha riskli gruplar bulunmaktadır. Hamileler, 5 yaş altı çocuklar, yaşlılar, kronik hastalığı olan kişiler, immünsupresif hastalar enfekte olduklarında daha ağır hastalık ve komplikasyon gelişme riski taşımaktadır. Ayrıca hastalara daha fazla maruz kalmaları nedeni ile sağlık çalışanlarında influenza enfeksiyon riski yüksektir ve özellikle risk faktörü olan kişilerde daha fazla bulaşma riski vardır. Okullar ve bakım evleri gibi kalabalık ortamlarda mevsimsel influenza kolayca yayılabilmektedir(3). İnfluenza enfekte kişilerin solunum sekresyonlarında sıklıkla bulunmaktadır ve enfeksiyon hapşırma, öksürme yoluyla yayılan küçük ve büyük partiküllerin ($>5\mu\text{m}$) solunması ile bulaşabilmektedir(9, 10). Solunum damlacıkları ile kirlenmiş yüzeylerle temas, bir başka potansiyel bulaş kaynağıdır(10). Ilıman iklimlerde mevsimsel salgınlar çoğunlukla kış aylarında görülürken, tropikal bölgelerde influenza yıl boyu görülebilmekte ve salgınlara daha düzensiz bir şekilde neden olmaktadır(3).

İnfluenza viruslarının antijenik yapısı değişikliğe uğrayarak epidemi ve pandemilere yol açabilmektedir. Özellikle İnfluenza A virusları, hemaglutinin ve nöraminidazın antijenik özelliklerinin değişikliğe uğraması konusunda dikkate değer bir yeteneğe sahiptir. İnfluenza B virusları antijenik değişiklik açısından daha düşük bir eğilime sahiptir ve sadece hemaglutinindeki antijenik driftler tarif edilmiştir. İnfluenza C'nin ise çocuklarda ve daha nadiren yetişkinlerde akut solunum yolu hastalıklarına neden olduğu bildirilmiştir(11). Hemaglutinin, konak solunum yolu epitel hücrelerinde bulunan sialik asit reseptörlerine virüsün bağlanmasından sorumlu iken, nöraminidaz virionların enfekte hücrelerden salınmasından, hastalığın gelişmesi ve ilerlemesinden sorumludur(12). Hemaglutinin ve nöraminidazların tüm tipleri kanatlı hayvanlarda saptanırken, insanlarda hemaglutinin tip 1,2,3,5,7,9 ve nöraminidaz tip 1 ve 2 mevsimsel influenza epidemi ve pandemilerinde tespit edilmiştir. Hemaglutinin ve nöraminidaz glikoproteinlerinde meydana gelen küçük ve büyük değişiklikler sonucunda ortaya çıkan antijenik kayma (drift) ve sapma (shift) sırasıyla epidemi ve pandemilerin habercisi olmaktadır(6).

2.1.4.1. İnfluenza Viruslarında Antijenik Değişim

İnfluenza virusları negatif iplikli RNA içerdiklerinden, konak hücrede mRNA'larını sentezleyebilmek için virion içinde RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi taşımaktadır. Viral RNA polimeraz enziminin ise hata oranı oldukça yüksektir. Bu nedenle transkripsiyon sırasında tüm fragmanlarda nokta mutasyonları meydana gelmektedir. Gen segmentlerinde oluşan nokta mutasyonlarının birikimi sonunda viral antijenlerin (özellikle de HA ve NA'nın)

değişikliğe uğraması antijenik kayma (antijenik drift) olarak adlandırılır. Nokta mutasyonları ile yeni bir aminoasidin oluşması uzun zaman almaktadır (%0.5-1/yıl). Epidemiyolojik önemi olan antijenik kayma gösteren suşlarda, HA'da bir veya daha fazla antijenik bölge mutasyonları mevcuttur. Antijenik kayma olayı, her üç tip influenza virusu (tip A, B ve C) için de geçerlidir.

İnfluenza viruslarının fragmanlı genom içermesi ise, parçalar arasında “rekombinasyon” ve “reaasortman” olaylarının gerçekleşmesini sağlamaktadır. Genomun parçalı olması nedeniyle, bir hücreyi aynı anda enfekte eden iki farklı influenza A virus alt tipinin gen segmentlerinde karışımın olması ve projeni virionlar içine karışmış gen parçalarının paketlenmesi kaçınılmazdır. Sekizer parça içeren iki farklı virüs tipinin aynı hücreyi enfeksiyonu sonunda spontan olarak 256 gen kombinasyonu olasılığı vardır. Genetik karışım (genetik reassortment) olarak bilinen bu olay, viral antijenlerin tamamen değişimiyle sonuçlanır ve oluşan yeni tipler pandemilere yol açar. Genetik karışım ya da rekombinasyon ile HA ve NA'yı kodlayan yeni gen segmentlerinin kazanılması ise antijenik sapma (antigenic shift) olarak tanımlanır ve sadece tip A virüslerinde gerçekleşir(4).

2.1.4.2. İnfluenza Virusunun Neden Olduğu Pandemiler

Geçen 20. yüzyılda üç önemli influenza pandemisi gözlenmiştir. 1918 yılında (H1N1, İspanyol gribi), 1957 yılında (H2N2, Asya gribi) ve 1968 yılında (H3N2, Hong Kong gribi). Bunlardan en dramatik etki 1918-1919 yılları arasında ortaya çıkan dünya genelinde tahmini olarak 50-100 milyon (mortalite oranı %5-10)

insanın ölümüne yol açtığı düşünülen H1N1 influenza A (İspanyol gribi)'nın neden olduğu pandemide görülmüştür(13). 1957-1958 yılları arasında görülen H2N2 influenza A (Asya gribi) ile 1-2 milyon (mortalite oranı <%3) ölüm ve 1968-1969 yılları arasında görülen H3N2 influenza A (Hong Kong gribi) ile 700 bin (mortalite oranı <%0,5) ölüm gerçekleşmiştir(14, 15). Bu alt tipler halen dünyada dolaşımda olan tiplerdir. 1990'lı yılların ikinci yarısından itibaren ise yeni bir pandemi beklentisine girilmiş ve 1997 yılında Hong Kong'da doğrudan kuş-insan geçişi ile ortaya çıkan kuş gribi [influenza A (H5N1)] epidemisinin, pandemiye dönüşme riski büyük korkulara yol açmıştır. Bu nedenle influenza A(H5N1) pandemisi olasılığı dikkate alınarak ulusal ve uluslararası pandemi planları oluşturulmuştur(16). Oysa korkulan olmamış ve influenza A (H5N1) virusu, insandan insana doğrudan bulaş yeteneğini kazanmamıştır. Buna karşın beklenen pandemi, 21. yüzyılın ilk pandemisi olarak, 2009 yılı Şubat-Mart aylarında Meksika'da ortaya çıkan, Nisan ayında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde tanımlanan ve hızla dünyaya yayılan "domuz kaynaklı influenza A (H1N1)" [swine-origin influenza A virüs; S-OIV (H1N1)] virusu tarafından gerçekleştirilmiştir(15) ve pandemik influenzaya bağlı olarak 4500'den fazla sayıda ölüm bildirilmiştir(17).

2.1.4.3. Zoonotik/Varyant İnfluenza

İnfluenza A virusu doğada insanlarda olduğu gibi çok çeşitli kuş ve diğer hayvan türlerini enfekte edebilen çok sayıda alt türün mevcut olması bakımından önemlidir. Zoonotik influenza virusları, insan mevsimsel grip virüslerinden farklıdır ve çoğu zaman insanlar arasında kolayca bulaşmaz ancak bazen

doğrudan veya dolaylı temas yoluyla insanları enfekte edebilir. Bu virüslerin neden olduğu hastalık hafif bir hastalıktan ölümlle sonuçlanan ciddi enfeksiyonlara kadar değişebilir. Son zamanlarda insan enfeksiyonlarına neden olan zoonotik influenza virüsleri örnekleri arasında A(H7N9), A(H5N1), A(H9N2), A(H5N6), A(H7N2) ve A(H7N4) gibi kuş gribi varyantları ve A(H1N1)v, A(H1N2)v ve A(H3N2)v gibi domuz gribi varyantları bulunmaktadır(18, 19). Çeşitli hayvanlar arasında ve insan konaklarındaki genetik değişim ve adaptasyon, insanları enfekte edebilen ve yaygın bir salgınla sonuçlanan yeni suşların ortaya çıkmasına neden olmaya devam etmektedir(20).

2.1.5. İnfluenza Enfeksiyonlarında Patogenez ve İmmünite

İnfluenza virüsleri, solunum yollarından vücuda girdikten sonra epitel hücrelerini enfekte etmekte ve konak hücrenin protein sentezini bozarak ölümüne neden olmaktadır. Hücrenin ölümünden önce salınan progeni virionlar komşu hücreleri enfekte ederek doku harabiyetine yol açar. Solunum yolu epitel hücreleri, influenza A virusunun primer hedefidir. Bu hücrelerde yüksek titrelerde çoğalan virüs, daha sonra alveoler makrofajları enfekte eder. Virüsle enfekte makrofajlar apoptoz ile, epitel hücreleri ise nekrozla ölmektedir. Hücre nekrozu ve/veya apoptozu, immün yanıtı ve sitokin/kemokinlerin üretimini tetikler. Enfekte akciğer epitel hücreleri ve alveoler makrofajlar tarafından öncül inflamatuvar mediyatörlerin salınması, enfeksiyonun ilk üç günü içinde önce makrofaj ve nötrofillerin daha sonra da T-lenfositlerinin periferik kandan akciğer dokusuna göçünü sağlamaktadır(21).

İnfluenza viruslarına karşı oluşan immünite, tipe ve alt tiplere özgül olup, homotipik reenfeksiyonlara karşı koruma uzun sürelidir. Enfeksiyonun erken döneminde doğal immün yanıt mekanizmaları (interferon-alfa/beta, doğal öldürücü hücreler, kompleman sistemi, lektinler, nazal salgılardaki müsinler, pulmoner sürfaktan proteinler ve serum mannoz bağlayan proteinler) etkindir(22). Virüse karşı kazanılmış immün yanıt ise 5-7 gün içinde ortaya çıkar. Virüse özgül T lenfosit yanıtında, antijen sunan hücrelerin etkisiyle aktive olan CD4+ yardımcı T (Th1 ve Th2) hücreleri salgıladıkları sitokinlerle (interlökin-2, interferon-gama) CD8+ sitotoksik T hücrelerini ve B hücrelerini (IL-10, IL-4) aktive eder. Sitotoksik T lenfositleri (CTL) virüsle enfekte hücrelerin eliminasyonunu sağlayarak enfeksiyonun şiddetini ve komplikasyon gelişme riskini azaltır(23). Ayrıca, virüsün gerek yüzey glikoproteinlerine (HA, NA) gerekse kor proteinlerine karşı gelişen CTL yanıtı, farklı alt tiplere karşı da çapraz koruma sağlamaktadır. Hümorale immün yanıtta ise primer enfeksiyonu takiben 10 gün içinde serumda tip/alt tipe özgül IgM ve IgG sınıfı nötralizan antikorlar oluşur ve uzun yıllar kalır. Korumada HA ve NA antijenlerine karşı oluşan antikorlar büyük önem taşıırken, virüsün diğer proteinlerine karşı oluşan antikorların herhangi bir koruyuculuğu yoktur. Anti-HA antikorları reenfeksiyonun önlenmesi, anti-NA antikorları ise hastalık şiddetinin ve virüs bulaştırıcılığının sınırlandırılması yönünden etkindir. Nazal salgılarda bulunan IgA antikorları da enfeksiyonun eliminasyonunda büyük önem taşır, ancak daha kısa ömürlüdür(4). HA glikoproteini, influenza enfeksiyonlarına karşı koruyucu hümorale immün yanıtın en önemli hedefidir. Ancak oluşan antikor yanıtı, sadece belirli bir alt tipin sınırlı sayıdaki HA antijenik varyantlarına karşı koruma sağlar. Bu nedenle, farklı

influenza A alt tiplerinin HA glikoproteinlerindeki korunmuş bölgelere karşı oluşan yüksek afiniteli nötralizan antikor varlığının saptanması, bugünkü ve gelecekteki pandemilerden korunmada büyük önem taşıyacaktır. Yapılan bir çalışmada, hem 1918 A(H1N1) pandemik virüsünün, hem de yüksek patojen A(H5N1) virüsünün HA antijeni ile reaktivite gösteren geniş spektrumlu nötralizan bir insan antikor idiyotipi (CR6261 Fab) tanımlanmıştır(24). Bu antikorlar, influenza alt tiplerine karşı oluşan diğer antikorların aksine, HA1 ve HA2 alt ünitelerinin membrana bağlı sap kısmında yüksek derecede korunmuş olan helikal bir bölgeye bağlanmakta ve membran füzyonunun blokajıyla virüsleri nötralize etmektedir. 2009 pandemik influenza virüs enfeksiyonlarının daha ziyade çocuk ve genç erişkinleri etkilemesi, ileri yaştaki kişilerde daha önceden kazanılmış bir immün yanıtın varlığını akla getirmiştir. Nitekim yapılan çalışmalar 60 yaşın üzerindeki kişilerin yaklaşık 1/3'ünde önceki H1N1 suşlarıyla karşılaşma sonucu çapraz koruma sağlayan antikorların mevcudiyetini göstermiştir(25). Hancock ve arkadaşları da, çeşitli nedenle serumları saklanmış 1880-2004 yılı doğumlu 417 kişide yaptıkları retrospektif çalışmada; 1910-1929 yılı doğumlu 11 kişinin hepsinde (%100); 1950 yılından önce doğanların %34'ünde; 1980 yılından sonra doğanların %4'ünde ve 1976 yılında uygulanan H1N1 aşısı ile aşılananların %54'ünde S-OIV'ye karşı nötralizan antikor varlığı olduğunu bildirmişlerdir(26). Meksika'da yapılan bir çalışmada ise, 2008-2009 döneminde mevsimsel influenza aşısı ile aşılananların, pandemik influenza enfeksiyonunu kontrollere göre çok daha hafif geçirdiği ve geçen influenza döneminde uygulanan aşının koruyuculuğunun %78 olduğu bildirilmiştir(27). Dolayısıyla gerek doğal enfeksiyon gerekse aşılama sonrası klasik/mevsimsel

influenza A(H1N1) suşlarına karşı oluşan antikorlar, S-OIV'ye karşı kısmen de olsa koruma sağlamaktadır.

2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular

İnfluenzanın inkübasyon süresi ortalama iki gün olmakla birlikte bir ile dört gün arasında değişmektedir(28). Karakteristik olarak ani başlayan ateş, baş ağrısı, miyalji, halsizlik semptomları görülür ve bu semptomlara öksürük, boğaz ağrısı ve burun akıntısı gibi belirtiler eşlik edebilir(29-32). İnfluenza enfeksiyonları soğuk algınlığı benzeri ateşsiz solunum sistemi semptomlarından sistemik semptomlarla seyreden ateşli hastalığa kadar geniş bir yelpazede görülebilmektedir(33). Yaşlı hastalarda bulgular daha silik semptomlarla seyredebilmektedir(34, 35). Boğaz ağrısı, miyalji, ateş gibi tipik bulgular mevcut olmayabilir ve zayıflama, halsizlik, güçsüzlük ve baş dönmesi gibi genel semptomlar baskın olabilir(33). Ateş genellikle 37,8 - 40,0 °C arasındadır, ancak 41,1 °C kadar yükselebilmektedir(34, 36). Ateş çocuklarda yetişkinlerden daha sık görülmektedir.

Kusma ve ishal gibi gastrointestinal bulgular genellikle yetişkinlerde görülmemekte ancak çocuklarda influenza enfeksiyonlarının yüzde 10 ila 20'sinde ortaya çıkabilmektedir. Komplike olmayan influenza vakalarında bulgular genellikle çok az görülmektedir. Şiddetli boğaz ağrısı şikayeti olsa bile kızarıklık dışındaki orofarengeal anormallikler nadir olarak görülebilir. Servikal lenfadenopatiler olabilir ve genç hastalarda daha sık görülmektedir(33).

Komplike olmayan influenza hastaları genellikle iki ila beş gün içinde yavaş yavaş iyileşir, ancak hastalık bir hafta veya daha uzun sürebilmektedir.

2.1.6.1. İnfluenza Virus Tipleri Arasındaki Farklılıklar

Bir çok çalışma influenzanın klinik özelliklerinin neden olan virüs tipine bağlı değişip değişmediğini araştırmış ve çoğu durumda hiçbir fark gözlenmemiştir. Bununla birlikte subjektif semptomlarını bildirebilecek yaşta olan çocuklar arasında influenza B’de miyalji insidansının daha yüksek olduğu tutarlı bir şekilde bildirilmektedir(37). Başka bir çalışmada ise influenza B’de gastrointestinal semptomların daha sık görüldüğü; miyalji, ateş, baş ağrısı, halsizlik ve boğaz ağrısı gibi diğer semptomların influenza A H3N2, A H1N1 ve B enfeksiyonlarında benzer şekilde olduğu gösterilmiştir(38). Bir diğer çalışmada ise influenza A enfeksiyonu olan yetişkinlerin, influenza B enfeksiyonu olanlara kıyasla yüksek riskli bir tıbbi duruma sahip olma olasılıklarının daha yüksek olduğu görülmüştür(39). Klinik bulguların spektrumu ve enfeksiyonun ciddiyeti, farklı influenza tipleri ve farklı konaklarda değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin 2014-2015 sezonunda Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’de neredeyse alışılmadık derecede fazla sayıda kabakulak dışı parotit vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların yarısından fazlasında influenza pozitifliği saptanmıştır ve influenza alt tipi olarak vakaların neredeyse tamamını H3N2’nin oluşturduğu görülmüştür(40, 41). Buna karşılık, influenza A H1N1 veya influenza B enfeksiyonu, parotitli hastalarda nadiren saptanmıştır(42).

2.1.7. İnfluenza Komplikasyonları

İnfluenza her ne kadar basit ateşli bir solunum yolu enfeksiyonuna neden olsa da bazen akciğer, kalp, beyin, karaciğer ve kas gibi birçok organı etkileyen

bozukluklara, hatta ciddi yaşamı tehdit eden viral ya da ikincil bakteriyel pnömoniye neden olabilmektedir(12). Gerek mevsimsel, gerekse epidemi ve pandemilere neden olan influenza özellikle uç yaştaki (<6 ay veya >65 yaş) hasta popülasyonunda ve komorbid hastalığı olanlarda ağır seyretmekte, hastaneye yatış hatta yoğun bakım desteği gerektirebilmektedir. Özellikle kronik kalp ve damar hastalığı ve kronik akciğer hastalığı olanlar, kronik metabolik hastalıktan dolayı düzenli tıbbi bakım alanlar, immun yetmezlikliler, solunum sekresyonlarını atamayan ve mikroaspirasyonlara zemin hazırlayan nörolojik hastalığı bulunanlar, yaşlı ve çocuklar yüksek risk altındadır(6, 43).

İnfluenza komplikasyonları için riskli gruplar(44):

- 5 yaş altı fakat özellikle 2 yaş altı çocuklar
- 65 yaş ve üzeri erişkinler
- Gebeler ve postpartum 2 hafta içerisindeki kadınlar
- Bakım evinde kalanlar
- Altta yatan kronik hastalığı olanlar
 - Astım
 - Nörolojik hastalığı olanlar (serebral palsi, epilepsi, inme, mental retardasyon, gelişim geriliği, müsküler distrofi ya da spinal kord yaralanması gibi beyin, spinal kord, periferik sinir ve kas tutulumu olan hastalıklar)
 - Kronik akciğer hastalıkları (kronik obstruktif akciğer hastalığı, kistik fibrozis)
 - Kalp hastalıkları (konjenital kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı)

- Kan hastalıkları (orak hücreli anemi)
- Endokrin hastalıklar (diabetes mellitus)
- Böbrek hastalıkları
- Karaciğer hastalıkları
- Metabolik hastalıklar (kalıtsal metabolik hastalıklar ve mitokondriyal hastalıklar)
- HIV, AIDS, kanser gibi bağışıklık sistemini baskılayan hastalıklar ve kronik glukokortikoid kullanımı gibi ilaç kullanımı olanlar
- Uzun süreli aspirin tedavisi alan 19 yaş altı çocuklar
- Morbid obezler (beden kitle indeksi $\geq$ 40)

Pnömoni influenzanın en sık komplikasyonu olmakla birlikte özellikle kas ve merkezi sinir sistemini etkileyen komplikasyonlar da gelişebilmektedir(33).

2.1.7.1. Pnömoni

İnfluenzanın başlıca komplikasyonu, altta yatan kronik hastalığı olan kişilerde daha sık görülmekte olan pnömonidir(45). Karşılaşılan pnömoni tipleri primer viral pnömoni, sekonder bakteriyel pnömoni veya her ikisinin birlikte görüldüğü pnömoni şeklindedir(33).

2.1.7.1.1. Primer viral pnömoni

Primer influenza pnömonisi, influenza virusu doğrudan akciğeri etkilediğinde meydana gelir ve tipik olarak ciddi bir pnömoni oluşturur. Akut influenza hastalarında semptomlar devam ederse ve semptomlarda iyileşme yerine artış

görülürse primer influenza pnömonisi için klinik şüphenin artırılması gerekir. Hastalarda yüksek ateş, nefes darlığı ve hatta siyanoz görülebilir(33, 46). Primer influenza pnömonisinin tipik radyografik bulguları konsolidasyona sahip olan ya da olmayan bilateral retiküler yada retikülonoduler opasiteler şeklindedir. Daha az sıklıkla ise alt loblarda konsolidasyon alanları görülebilmektedir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi multifokal peribronkovasküler veya subplevral konsolidasyon ve/veya buzlu cam opasitelerini gösterebilir(33).

2.1.7.1.2. Sekonder Bakteriyel Pnömoni

Sekonder bakteriyel pnömoni, influenzanın önemli bir komplikasyonudur ve özellikle 65 yaş ve üstü bireylerde morbidite ve mortaliteye büyük ölçüde katkıda bulunur(47). Sekonder bakteriyel pnömonili hastalarda klinik, akut influenza semptomlarında ilk iyileşmeden sonra ateş ve solunum semptomlarının alevlenmesi şeklindedir. Akut influenzada ateş bir gün ya da daha uzun süre görülebilir fakat sekonder bakteriyel pnömonili hastalarda iyileşme yerine ateş, öksürük, pürülan balgam tekrarlar ve radyografik olarak pulmoner infiltratlar görülür(33).

İnfluenza virusu ayrıca, insanlarda nazofarenks epitel hücreleri tarafından nazofarenkste *S. pneumoniae* kolonizasyonunu artırır ve bu da influenza virüsü enfeksiyonu ile birlikte pnömokok pnömonisinin gelişmesine katkıda bulunabilir(48). En yaygın bakteriyel patojen, *S. pneumoniae*'dir (bir seride vakaların %48'i)(49). *Staphylococcus aureus*, ikinci en yaygın organizmadır (%19) ve *Haemophilus influenzae* pnömonisi de influenzayı karmaşıktırabilir(49, 50).

2.1.7.1.3. Mikst Viral ve Bakteriyel Pnömoni

İnfluenza ile viral ve bakteriyel etkenlere sahip pnömoni komplikasyonu sık görülmektedir. Bu gibi durumlarda, hastalar hastalığın aşamalı olarak ilerlemesine ya da geçici bir iyileşmenin ardından kötüleşmeye sahip olabilir. İnfluenza virusu ve bakteriyel patojenler genellikle balgamda bulunur ve pulmoner infiltratlar fizik muayene ve akciğer grafisi ile saptanabilir(33).

2.1.7.2. Miyozit ve rabdomyoliz

İnfluenza'nın diğer önemli komplikasyonları, çocuklarda en sık rapor edilen miyozit ve rabdomyolizi içerir(51, 52). Miyalji çoğu influenza vakasının belirgin bir özelliği olmasına rağmen gerçek miyozit nadirdir. Etkilenen kaslarda influenza virusunun varlığına dair kanıtlar belirtilmiş olmasına rağmen, miyozitin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır(33, 53). Akut miyozitin özelliği, en sık olarak bacaklarda etkilenen kasların aşırı hassasiyetidir. Çok ağır vakalarda kaslarda ödem ve şişlik olabilir. Belirgin derecede yükselmiş serum kreatin fosfokinaz konsantrasyonları görülür ve böbrek yetmezliği ile ilişkili miyoglobininüri görülebilmektedir(54, 55).

2.1.7.3. Kardiyak Komplikasyonlar

İnfluenza enfeksiyonu olan hastalarda çeşitli kardiyak komplikasyonlar tanımlanmıştır:

- **Elektrokardiyografik değişiklikler(EKG):** EKG değişiklikleri, influenza gelişen hastalarda sıklıkla görülür ancak en sık olarak influenza virusunun

kalbi doğrudan tutmasına bağlı değil, altta yatan kalp hastalığı ile ilişkilendirilir fakat önceden kardiyovasküler hastalığı olmayan akut enfeksiyonu olan hastalarda da geçici EKG değişiklikleri gözlenebilmektedir(33).

- **Akut miyokard infarktüsü:** Birçok çalışma, influenza enfeksiyonu ile akut miyokard infarktüsü arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir(33).
- **Miyokardit ve perikardit:** Miyokardit ve perikardit genel olarak influenzanın nadir görülen komplikasyonları olarak kabul edilmiştir(33).

2.1.7.4. Santral Sinir Sistemi (SSS) Komplikasyonları

İnfluenza ilişkili SSS hastalıkları ensefalopati(56-59), ensefalit(56-58), transvers miyelit(60), aseptik menenjit(61) ve Guillain-Barré(58, 62) sendromunu içermektedir. Bununla birlikte, influenza ile ilişkili SSS hastalıklarının patogenezi yeterince anlaşılmamıştır(33).

2.1.7.5. Toksik Şok Sendromu

S. aureus enfeksiyonu ve akut influenza ile ilişkili toksik şok sendromu tarif edilmiştir ve bildirilen vakaların çoğunun influenza B ya bağlı olduğu görülmüştür(63, 64).

2.1.8. Tanı

İnfluenza teşhisi, influenza kaynaklı bir salgın sırasında olduğu gibi bazı durumlarda klinik olarak konulabilmektedir. İnfluenza salgını sırasında, influenza komplikasyonları için yüksek risk altında olmayan ve hastaneye kabul edilmeyen hastalarda akut ateşli solunum hastalıkları yalnızca klinik kriterler ile yüksek olasılıkla influenza olarak teşhis edilebilir. Akut başlangıçlı ciddi pulmoner hastalıklar gibi hastanede yatış gerektiren diğer durumlarda ise laboratuvar testleri teşhisin konulmasında önemlidir(65). İnfluenza virusunun tespiti, gereksiz antibiyotik kullanımı ve gereksiz laboratuvar testlerini azaltabilir, enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkinliğini artırabilir ve antiviral ilaçların kullanımını artırabilir(66). Bir hastadan test gönderme kararı, influenza aşısının influenza enfeksiyonuna karşı değişken etkinliği nedeniyle hastanın influenza aşılama durumundan etkilenmemelidir(65).

Olası influenza için hastane yatışı gerektiren hastalar mümkün olduğunca erken test edilmelidir(66, 67). Test hastalığın başlamasından sonra 4 gün içerisinde yapılmalıdır(67). Klinik belirti ve semptomlarla ilişkili olarak influenza testinin zamanlaması, influenza testinin duyarlılığı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Viral atılım 24 ila 48 saatlik hastalıkta zirve yapar ve daha sonra hızla düşer. İmmünkompetan konaklarda 5 ila 10 gün sonra solunum yolunda çok az viral replikasyon meydana gelir veya hiç saptanmayabilir. Daha uzun süreli viral atılım ise çocuklar, yaşlılar, kronik hastalığı olanlar, ağır pnömoni tablosuyla hastanede yatan kişiler, obezler ve immünsupresif hastalarda görülebilmektedir(65).

En yüksek virüs yüklerini veren ve en yüksek hassasiyete sahip olan influenza testi için örnek tipleri nazofaringeal aspiratlardır bunu nazofaringeal veya nazal sürüntüler ve ardından boğaz sürüntüleri izlemektedir. Hassasiyetlerinin artmasına rağmen, nazofaringeal aspiratlar sıklıkla kullanılmazlar çünkü uygulamaları zordur ve hastalar tarafından kötü tolere edilirler(66, 68).

İnfluenza testinin gönderilmesi gereken durumlar(66):

- Influenza benzeri hastalık (IBH) bulguları, pnömoni veya ateş olmadan öksürük ile seyreden influenza komplikasyonları için yüksek riske sahip ve immünsupresif hastalar
- Pnömoni de dahil olmak üzere, ateşli veya ateşsiz akut solunum yolu hastalıklarıyla hastaneye yatış gerektiren hastalar
- İnfluenzanın altta yatan hastalık bulgularını alevlendirebileceği düşünülen kronik kardiyopulmoner hastalığın akut kötüleşmesi ile hastaneye yatış gerektiren hastalar
- İmmün sistemi baskılanmış ateşi olan veya olmayan solunum semptomlarının akut başlangıcı ile başvuran influenza komplikasyonları için yüksek risk altında olan hastaneye yatış gerektiren hastalar
- Hastaneye yatırıldıktan sonra ateşli veya ateşli olmayan solunum semptomları veya solunum sıkıntısı gelişen kişiler

İnfluenza testi için yaklaşım testin ulaşılabilir ve kullanılabilirliğine ve sonuçların ne kadar sürede gerekli olduğuna bağlı olarak değişmektedir(65, 66). Moleküler testler daha hassas olduğu için mümkünse antijen tespit testlerindense moleküler testler tercih edilmelidir(65). Tanıda kullanılan testler:

2.1.8.1. Moleküler Yöntemler(65)

- **Konvansiyonel Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR):** Konvansiyonel RT-PCR, influenza virusları için en hassas ve spesifik test olduğundan, sonuçların hızlı sonuçlandığı durumlarda tercih edilen testtir. Kurum içinde mevcutsa ve tetkik sık olarak uygulanıyorsa sonuçlar 1 ila 8 saat içerisinde alınabilir. H5N1 ve H7N9 dahil influenza tipleri ve alt tipleri arasında ayırım yapabilmektedir.
- **Multiplex PCR:** Pnömoni de dahil olmak üzere, akut solunum yolu enfeksiyonlarının diğer yaygın nedenlerinin yanı sıra influenzayı da tespit edebilen bir multipleks PCR testi mevcuttur.
- **Moleküler hızlı testler:** Hızlı moleküler analizler geleneksel RT-PCR'dan daha hızlı bir şekilde çalışılır ve hasta başı testlerdir. 20 dakikanın altında sonuç verir.

2.1.8.2. Antijen Testleri

Hızlı antijen testi veya direkt veya dolaylı immüno Floresan antikor boyama testleri hastanede yatan hastalarda daha hassas moleküler testlerin bulunmadığı durumlar dışında kullanılmamalıdır(66). Eğer kullanılıyorsa, tarama testleri olarak düşünülmeli ve sınırlı hassasiyetleri nedeniyle RT-PCR veya başka bir moleküler deneyle takip testi aşağıdaki durumlarda göz önünde bulundurulmalıdır:(65)

- Laboratuvarla kanıtlanmış ve influenza aktivitesinin yüksek olduğu dönemlerde hastanın negatif tarama testi mevcutsa

- Hastalığın prevelansının düşük olduğu bir toplumda pozitif sonuç saptanmışsa, hatalı pozitifliği dışlamak için
- Yakın zamanda domuz ya da kümes hayvanlarına temas etmiş ve yeni bir influenza A virusu ile enfeksiyon düşünülüyor ise

2.1.8.3. Viral Kültür

Viral kültür klinik yönetim başlangıcı için kullanılmaz, ancak halk sağlığı sürveyansı için kullanılabilir(65).

2.1.8.4. Serolojik Testler

Akut hastalığın teşhisi ve yönetimi için serolojik testler önerilmemektedir(65).

2.1.9. Tedavi

Ağır influenza olgularında destekleyici tedaviler yanında mümkün olan en erken dönemde başlanan antiviral tedavi hayat kurtarıcı olmaktadır. İnfluenza tedavisi için 3 sınıf antiviral ilaç mevcuttur:

- **Nöraminidaz inhibitörleri:** İnfluenza A ve B'ye karşı etkili olan zanamivir, oseltamivir ve peramivirdir. Ağız yoluyla uygulanan oseltamivir ve inhaler olarak kullanılan zanamivir günümüzde influenza tedavisinde ve önlenmesinde kullanılan ve önerilen temel ilaçlardır(69). Peramivir ise 2010 yılında Japonya ve Kore Cumhuriyeti'nde lisans alan, Aralık 2014 tarihinde ise Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA (Food and Drug Administration) tarafından komplike olmayan akut influenza tedavisi için 18 yaş üzerine onay

verilen, günde tek doz olarak intravenöz (iv) uygulanan nöroaminidaz inhibitörü ilaçtır. Komplike seyreden ciddi influenza tedavisinde peramivir kullanımı konusunda sınırlı veri bulunmaktadır. Kore'den bildirilen, kalp yetersizliği ile başvuran influenza A ilişkili ölümcül seyir gösteren myokarditli yetişkin bir olgu iv olarak tek doz peramivir uygulanması ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir(70). Oseltamivir ise ilk kez 1999 yılında 13 yaş üstü çocuk ve yetişkinler için FDA tarafından influenza tedavisi ve korunmasında kullanılması için onay almıştır. 2000 yılında influenza tedavisinde yaş sınırı 1 yaşa çekilmiş, 2005 yılında bu yaş grubu için kullanımı da onaylanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, ciddi veya ilerleyici influenzada tüm hastalara oseltamivir tedavisini önermektedir(71). Oseltamivir, zanamivirin aksine ağızdan kullanıldığında biyoyararlanımı iyi olan bir ön ilaçtır. Ağızdan verilen dozun %75-80'i mide ve bağırsak sisteminden kolayca emilir. Karaciğer hücrelerinde %90'dan fazlası, hepatik karboksilesterazlar aracılığıyla etkin metabolit olan oseltamivir karboksilatı dönüştürülür. Oseltamivirin besinlerle alınması, plazma yoğunluğunu etkilemez, ancak en yüksek yoğunluğa ulaşma zamanını geciktirebilir. Oseltamivir karboksilat üst ve alt solunum yollarında viral enfeksiyonun etkilediği bölgelere iyi dağılır. Hem ön ilaç olan oseltamivir fosfat, hem de etkin metaboliti olan oseltamivir karboksilatı idrarda değişmeden tübüler sekresyon yoluyla atılır. Kreatinin klerensi 30 mg/mL'den az olan böbrek yetersizliği olan bireylerde doz ayarlaması gerekirken, karaciğer yetersizliği olan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olup olmadığı konusunda yeterli bilgi yoktur. Oseltamivir karboksilatın plazma yarı ömrü 6 ila 10 saat

arasındadır. Bu durum günde iki kez verilmesini mümkün kılar(72-74). Oseltamivir genelde yan etkileri az olan bir ilaç olup en sık bildirilen yan etki mide bağırsak sistemi ile ilgilidir. Besinlerle alınması, mide bağırsak sistemi yan etkilerinin önemli oranda azalmasına yol açar(72). Çalışmaların çoğunda ne kadar erken sürede oseltamivir tedavisi başlanırsa o kadar iyi klinik sonuçların elde edileceği konusuna vurgu yapılmıştır(75). Ülkemizde oseltamivirin kapsül ve süspansiyon şeklinde oral kullanıma uygun preparatları ve zanamivirin diskhale formu bulunmaktadır. Peramivir ise ülkemizde bulunmamaktadır.

- **Adamantinler:** Bunlardan amantadin ve rimantadin M2 inhibitörleri olup sadece influenza A'ya etki göstermektedir. M2 inhibitörlerine yaygın direnç gelişimi ve tedavi başarısızlıkları gözlemlendiğinden son yıllarda kullanımı önerilmemektedir(12).
- **Endonükleaz inhibitörleri:** Baloxavir influenza A ve B'ye etkili olan endonükleazın seçici inhibitörüdür(76).

İnfluenza aşılama durumundan bağımsız olarak, şüpheli veya teyit edilmiş influenza enfeksiyonu olan kişiler ve aşağıdaki özelliklerden herhangi birini içeriyorsa en erken sürede antiviral tedavinin başlatılması önerilmektedir(66, 76):

- Hastanede yatmadan önceki hastalık süresi ne olursa olsun influenza ile yatan hastalar
- Hastalık süresine bakılmaksızın ağır veya ilerleyici hastalığı olan ayaktan hastalar
- İnfluenza komplikasyon riski yüksek olan ayaktan hastalar:
 - İmmünsupresif hastalar

- Kronik hastalığa sahip hastalar
- 65 yaş üstü hastalar
- Hamile kadınlar ve doğum sonrası ilk iki haftasındaki kadınlar

Oseltamivir ve zanamivir ile önerilen antiviral tedavi süresi beş gündür. Peramivir ve baloxavir ise tek doz halinde verilir. Daha uzun süreli tedavi ise bu şekildeki uygulamaya rehberlik etmek için yayınlanan veriler yeterli olmasa da özellikle pnömoni ve ARDS gibi ciddi alt solunum yolu hastalıkları veya immün sistemi baskılanmış bireyler ve solunum sekresyonlarında PCR ile influenza pozitifliği devam eden hastalarda düşünülebilir(66, 77)

2.1.10. Korunma

Aşılama influenza viruslarının neden olduğu enfeksiyon ve ciddi sonuçları önlemenin en etkili yoludur. Aşılama, ciddi influenza komplikasyon riski yüksek olan kişiler için ve yüksek riskli bireylerle birlikte yaşayan veya bakımını yapan kişiler için özellikle önemlidir. DSÖ'nün mevsimsel grip aşısını önerdiği gruplar(78):

- En öncelikli:
 - Gebeler
- Diğer öncelikli gruplar:
 - 6-59 ay arası çocuklar
 - Yaşlılar
 - Kronik hastalığı olan kişiler
 - Sağlık çalışanları

Amerika Birleşik Devletleri Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP) altı ay ve üzeri tüm bireylere yıllık grip aşısı yapılmasını tavsiye etmektedir(79, 80). Yaşlı yetişkinler ve altta yatan sağlık problemleri olan bireyler, ölüm dahil grip komplikasyonları için yüksek risk altındadır. Grip aşısı sadece enfeksiyon riskini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda enfekte olanlarda hastalığın şiddetini de azaltır(81, 82). İnfluenza virusu yüksek mutasyon oranı gösteren bir virüstür(83) bu nedenle her yıl dolaşan virüsler dikkate alınarak yeni aşılar üretilmektedir. Hangi influenza antijenlerinin aşı içeriğine dahil edileceğine dair olan karar influenza mevsiminden önce yapılır ve bir önceki grip mevsimi sonunda dolaşan influenza viruslarının küresel gözetimine dayanır(79). Sonuç olarak nadiren aşı suşu ile dolaşım suşu arasındaki uyumsuzluklara bağlı aşı etkinliğinin az olması durumları görülebilmektedir(80).

FDA tarafından önerilen aşı formülasyonları(79, 80):

- **Standart doz trivalan ve quadrivalan inaktive edilmiş influenza aşıları:**

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki mevcut inaktive influenza aşıları, inaktive edilmiş split virion veya alt ünite aşılarının preparatlarıdır. Standart doz inaktive aşılar, her yaştaki yetişkinlerde intramüsküler enjeksiyon için FDA tarafından onaylıdır. Bu aşılar virüs başına 15 mcg hemaglütinin içerir ve embriyonlu tavuk yumurtalarında üretilir. İnaktive edilmiş aşılardan hem dört değerlikli hem de üç valanlı formülasyonları mevcuttur. Üç valanlı aşı iki influenza A virus ve bir influenza B virus antijeni içerirken; dört valanlı aşı ise iki influenza A ve iki influenza B virus antijeni içerir.

- **Yüksek doz trivalan inaktive influenza aşısı:** 65 yaşından büyük bireyler için intramüsküler yüksek doz inaktive aşı önerilmektedir. Bu aşı virüs başına 60 mcg hemaglutinin içermektedir ve bu doz standart aşı dozunun 4 katıdır.
- **Adjuvanlı trivalan inaktive influenza aşısı:** 65 yaş ve üstü bireylerde kullanım için onay almıştır. MF59 adjuvanı içermektedir.
- **Hücre kültüründe üretilen quadrivalan inaktive influenza aşısı:** Memeli hücre kültüründe üretilen quadrivalan inaktive influenza aşısı 4 yaş ve üzeri çocuklar için onay almıştır.
- **Rekombinant DNA teknolojisi ve bir baculovirüs ekspresyon sistemi kullanılarak üretilen inaktive influenza aşısı:** Rekombinant DNA teknolojisi ve virüs benzeri parçacıklar üreten bir baculovirüs ekspresyon sistemi tarafından üretilen rekombinant bu hemaglutinin influenza aşısının üç değerli ve dört değerli formülasyonları mevcuttur. 18 yaş ve üzeri erişkinler için FDA tarafından onaylıdır. Hem HA hem de NA antijenleri içeren diğer formülasyonların aksine, rekombinant aşı sadece hemaglutinin antijenleri içerir.
- **Standart doz quadrivalan canlı atenüe influenza aşısı:** İntranazal uygulanan canlı zayıflatılmış influenza aşısı, 2-49 yaşları arasında gebe olmayan sağlıklı bireyler için onaylanmıştır.

Ülkemizde mevcut olan aşılar standart doz trivalan ve quadrivalan inaktive edilmiş influenza aşılarıdır.

İnfluenza salgınları genellikle kuzey ve güney yarım kürelerde kış aylarında görülür. Her yıl yetişkinlere tek bir influenza aşısı dozu uygulanmalı ve toplumda influenza aktivitesinin başlamasından önce yapılması önerilmelidir(79). Süresi

yıldan yıla değişmekle birlikte aşılama influenza mevsiminde uygulamaya devam edilebilir(80). Tropikal bölgelere seyahat edenlere, influenzanın tropik bölgelerde yıl boyunca meydana geldiği hatırlatılmalıdır(84). İnfluenza enfeksiyonunun gebe kadınlarda ciddi komplikasyon ve ölümlle ilişkili verilerine dayanarak, ACIP gebeliğin hangi döneminde olursa olsun hamilelere ve influenza sezonunda gebe olabilecek kadınlara inaktive influenza aşısını önermektedir(79).

İnfluenzadan korunmak için aşılama dışında riskli gruplar için kemoprofilaksi uygulamaları yapılabilmektedir. Ayrıca el yıkama, kişisel hijyen kurallarına uyum, ortam havalandırması, yüzey temizliği ve kalabalık ortamlardan uzak durma influenza bulaşını azaltabilmektedir(85).

2.2. İNFLUENZA DIşI SOLUNUM YOLU VİRUSLARI

İnfluenza dışı solunum yolu virüsleri tüm yaşı gruplarını etkileyerek morbidite ve mortaliteye katkıda bulunmaktadır. Bu virüsler nezle gibi enfeksiyonlardan hayatı tehdit eden ciddi solunum yolu enfeksiyonlarına kadar geniş bir yelpazede hastalığa yol açabilmektedir(86).

Viral solunum yolu enfeksiyonlarının benzer semptomları olması nedeniyle bu virüsler klinik olarak ayırt edilemez. Fakat moleküler tetkiklerin gelişmesi ile daha önce saptanamayan solunum yolu virüsleri artık tespit edilebilmektedir(87).

Ülkemizde sentinel influenza sürveyansı sonucu elde edilen verilerin yayımlandığı haftalık influenza raporunda, ILI hastalarından izole edilen diğer solunum yolu virüsleri (adenovirus, coronavirus, enterovirus, human metapneumovirus, human bocavirus, parechovirus, parainfluenza virus, rhinovirus, respiratuvar sinsityal virus) ile ilgili sayısal veriler yer almaktadır(2).

2.2.1. Respiratuvar Sinsityal Virus (RSV)

RSV çocuklarda görülen solunum sistemi enfeksiyonu etkenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır(88). Çocuk hastaların %90'ında ilk üç yaşta enfeksiyona neden olurken sıklıkla daha büyük çocuklar ve yaşlılarda tekrar enfeksiyonlara neden olur(89). Gelişmekte olan ülkelerde RSV bir yaş altında ciddi mortalite nedeni olmaktadır(90). Morbidite ve mortalite özellikle prematüre bebeklerde; kardiyovasküler, pulmoner, nörolojik hastalığı olanlarda, immünsüpresif hastalarda ve yaşlılarda çok daha belirgin düzeyde gerçekleşmektedir(91).Özellikle yaşlı popülasyonda olmak üzere erişkin yaş grubunda da RSV insidansı artmaktadır. En sık üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olmakla birlikte pnömoni, solunum yetmezliği ve ölüme kadar gidebilen ciddi solunum sistemi disfonksiyonlarına neden olabilmektedir(88). RSV erişkin hastalardaki toplumdan kazanılmış pnömonilerin %2-5'inden sorumlu tutulmaktadır, atak hızı bakım merkezlerinde yılda yaklaşık %5-10 arasında, mortalite %2-5 oranında bildirilmektedir(92). RSV yaklaşık 40 yıl öncesine kadar erişkinler için önemli bir enfeksiyon nedeni olarak görülmezken, bakım merkezi kökenli RSV salgınları sonucunda etkenin önemi anlaşılmaya başlanmıştır(93, 94). Amerika Birleşik Devletleri'nde yakın dönemde yapılan geniş çaplı araştırmalarda 65 yaş ve üzerindeki hastalarda yılda yaklaşık 10.000 ölümün RSV nedeniyle olduğu görülmüştür(95).

RSV ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonlarından korunmak amacıyla, RSV nötralizan monoklonal antikor (palivizumab), prematür bebeklerde ve altta yatan akciğer hastalığı olan ve hemodinamik olarak ciddi kalp hastalığı olan çocuklarda

bugün için kullanımda olan tek üründür. Profilaksi yaklaşımlarını düzenlemek amacıyla yıllık RSV epidemisinin, coğrafya da göz önünde bulundurularak belirlenmesi gerekli olmaktadır. RSV hastalığı ABD ve diğer ılıman iklim ülkelerinde geç sonbahar, kış ve erken bahar döneminde pik yapmaktadır(96, 97). Bunun yanında RSV epidemisinin yıldan yıla da değişkenlik gösterdiği gösterilmiştir(98). Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından influenza sentinel sürveyansı kapsamında RSV aktivite takibi yapılabilmekte fakat klinik korelasyon yapılamamaktadır.

2.3. SÜRVEYANS

Genel bir kavram olarak sürveyans “verilerin sistematik olarak toplanması, biriktirilmesi ve elde edilen sonuçlara göre harekete geçecek kişiler başta olmak üzere bu sonuçlara ihtiyacı olan birimlere hızla geri bildirimini sağlamak üzere değerlendirilmesi süreci” olarak tanımlanmaktadır(99-101). Sürveyansın amaçları genel olarak dört başlık altında toplanabilir:

1. Hastalıklar ya da risk faktörlerinin insidans ve prevalansındaki değişikliklerin erken tanısı
2. Hastalıkların, mikroorganizmalara ve tehlikeli maddelerle karşı karşıya kalma eğiliminin ölçümü, girişimler için öncelikli risk faktörlerinin belirlenmesi, hastalık önleme ve kontrol programlarının değerlendirilmesi
3. Hastalıkların temel epidemiyolojisi ve doğal seyrinin tanımlanması, saha çalışmaları yapılması için hipotez geliştirilmesi
4. Halk sağlığı açısından önceliklerin belirlenmesi ve gelecekteki sağlık gereksinimleri ve eğilimleri belirleyerek planlamaya olanak tanımak(102)

2.3.1. Grip Sürveyansı

Bir toplumda influenza ile mücadelede her şeyden önce o bölgede influenza aktivitesinin başlangıç tarihi, süresi, pik yaptığı dönem ve salgından sorumlu virus tip ve alt tiplerinin belirlenmesi gerekmektedir. Süratle yayılma özelliğindeki influenza salgınlarının önünü kesmek, böylece sağlık sisteminin aksamasını önlemek ancak salgın öncesi oturtulmuş sağlıklı bir yapılanmayla olasıdır. Sonuçta sağlık yetkililerini uyarmak ve alınacak önlemleri devreye sokmak için tüm dünyada influenza sürveyansına önem verilmektedir(101, 103, 104).

Genel olarak influenza sürveyansının amacı:

- İnfluenza sezonunun başlangıç ve bitiş zamanını tespit etmek ve bunları izlemek
- Dolaşımdaki virüs suşlarını tespit etmek
- İnfluenza viruslarının yapısında meydana gelebilecek değişiklikleri saptamak
- Dolaşımda farklı bir virüs tipi var ise bu virüs tipini mümkün olduğu kadar erken tespit etmek
- İnfluenza tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlara karşı virüs direncini değerlendirmek
- Mevsimsel grip için üretilen aşılarla kullanılacak olan virüs tiplerini belirlemek, etkili aşının zamanında güncellenmesini sağlamak için virüsün alt tiplerini veya yeni varyantlarını tanımlamak ve erken dönemde saptamak
- Ağır/şiddetli influenza vakalarını değerlendirmek

- İnfluenza nedeniyle hastaneye yatan ağır vakaların risk faktörlerini tespit ve takip etmek ve değerlendirmek
- Hastalığın şiddetini ve virüs suşları ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi belirlemek
- Mortalite açısından yüksek risk gruplarını saptamak, izlemek ve virüs suşları ile olan ilişkisini değerlendirmek
- İnfluenza sezonu dışında ortaya çıkan beklenmedik influenza vakalarını ya da salgınlarını önceden saptamak
- Yıl boyunca hastalığın seyrini takip etmektir(105)

2.3.1.1. Dünyada Grip Sürveyansı

DSÖ'nün global influenza programı (GIP), grip sürveyansı için küresel standartlar sağlamaktadır. Ayrıca GIP, dünyanın dört bir yanından virolojik ve epidemiyolojik influenza sürveyans verilerini toplar ve analiz eder. Ülkelere göre influenza sürveyansı ve izlenen verilerinin düzenli olarak paylaşılması DSÖ'nün:

- Ulusal politika belirleyicilerinin gelecek sezonlar için daha iyi hazırlanmalarını sağlamak için ülkelere ve bölgelere dünyanın diğer bölgelerindeki influenza bilgilerini sağlar
- İnfluenza risk grupları, bulaşma özellikleri ve etkilerini içeren epidemiyolojik verileri sağlar
- İnfluenza bulaşında küresel eğilimleri izler
- Aşı üretimi için influenza suşlarının seçimini destekler

Küresel grip sürveyansı, DSÖ tarafından Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) ile 1952'den beri yürütülmektedir. GISRS üye devletlerin influenza viruslarını etkin bir şekilde paylaşması yoluyla bilgi sağlayan yarım asırdan fazla bir süredir devam eden güvenilir bir sistemdir. Sistemin ana amaçları influenza viruslarındaki antijenik değişikliği izlemek, yıllık influenza aşı suşlarını belirlemek ve aşı üretimi için virüs örneklerini elde etmektir. GISRS Türkiye'nin de içinde bulunduğu ulusal grip merkezlerinden oluşmaktadır. Şu anda dünya genelinde 112 ülkedeki 142 ulusal grip merkezi bulunmaktadır. Ulusal grip merkezleri ülkelerindeki virüsleri toplar, virüs tip ve alt tiplerini belirleyerek ön analizler yapar. Bu merkezler Ulusal Sağlık Bakanlıkları tarafından belirlenen ve DSÖ tarafından tanınan ulusal kurumlardır. Seçilmiş numuneler ileri antijenik ve genetik değerlendirme için GISRS bünyesindeki merkezlere gönderilmektedir. 1997 yılından beri influenza virolojik sürveyansı için küresel bir web tabanlı olan FluNet'e girilen virolojik veriler virüs alt tiplerini değerlendirmek, virüslerin global olarak hareketini izlemek ve epidemiyolojik verileri yorumlamak için kritik öneme sahiptir. Ülke düzeyindeki veriler halka açıktır ve haftalık olarak güncellenir. Sonuçlar tablolar, haritalar ve grafikler dahil olmak üzere çeşitli formatlarda sunulur(106, 107).

DSÖ Influenza Sürveyansındaki Vaka Tanımları (108)

Influenza Benzeri Hastalık (Influenza Like Illness, ILI) vaka tanımı:

Akut solunum yolu enfeksiyonu ile:

- $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ateş yüksekliği
- Öksürük

- Semptomların son 10 gün içinde başlaması

Ciddi Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu (Severe Acute Respiratory

Infection, SARI) vaka tanımı:

Akut solunum yolu enfeksiyonu ile:

- Ateş öyküsü veya ölçülen ateşin $\geq 38\text{ C}^\circ$ olması
- Öksürük
- Semptomların son 10 gün içinde başlaması
- Hastane yatış gerekliliği

2.3.1.2. ABD’de Grip Sürveyansı

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Center for Disease Control and Prevention, CDC) İnfluenza Birimi’nin Epidemiyoloji ve Koruma Dalı, Amerika Birleşik Devletleri’nde yıl boyunca influenza aktivitesi hakkında bilgi toplar, analiz eder ve haftalık influenza gözetim raporunu (FluView) sunar. ABD Grip sürveyans sistemi, CDC ve ona bağlı yerel ve bölgesel sağlık birimleri, halk sağlığı ve klinik laboratuvarları, istatistik büroları, sağlık hizmetleri sağlayıcıları, klinikler ve acil servislerin işbirliğine dayalı bir çabayla yürütülmektedir. Sürveyans influenza aktivitesinin zaman ve yerinin saptanmasını, influenza kaynaklı hastalıkları takip etmeyi, hangi virüs suşlarının dolaşımında olduğunu, influenza viruslarındaki değişiklikleri tespit etmeyi ve influenzanın hastane yatış ve ölümler üzerindeki etkilerini saptamayı amaçlamaktadır(109).

CDC İnfluenza Sürveyansındaki Vaka Tanımı(109)

ILI vaka tanımı:

- 37.8 ° C ve üzeri ateş
- Öksürük ve/veya boğaz ağrısı
- İnfluenza dışında bu durumu açıklayacak başka bir neden olmaması

2.3.1.3. Avrupa’da Grip Sürveyansı

Avrupa Grip Sürveyans Ağı (The European Influenza Surveillance Network, EISN) Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol merkezi (The European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) tarafından koordine edilmektedir. Ağ karar vericilere ve halk sağlığı uzmanlarına Avrupa'daki grip aktivitesini daha iyi değerlendirmek ve gerekli önlemleri almak için gereken bilgileri sağlamak için influenza epidemiyolojik ve virolojik sürveyansını birleştirir. Sonuçta, EISN Avrupa'da influenza ile ilişkili hastalık yükünün azaltılmasına katkıda bulunmayı amaçlamaktadır. Virolojik sürveyans faaliyetleri, EISN'nin bir alt ağı olan Avrupa İnfluenza Referans Laboratuvar Ağı (European Reference Laboratory Network for Human Influenza, ERLI-Net) aracılığıyla koordine edilmektedir. Grip sürveyansının haftalık analizi, ECDC ve DSÖ Avrupa Bölge Ofisi'nin ortak verileri Flu News Europe'da mevcuttur(110).

ECDC İnfluenza Sürveyansındaki Vaka Tanımları(111)

ILI vaka tanımı:

Ani semptomların başlangıcı ve aşağıdaki dört sistemik semptomdan en az birinin varlığı:

- Ateş

- Halsizlik
- Baş ağrısı
- Miyalji

Ve aşağıdaki 3 solunum semptomundan en az birinin olması

- Öksürük
- Boğaz ağrısı
- Nefes darlığı

Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu (ARI) vaka tanımı

Semptomların ani başlangıcı ve aşağıdaki dört solunum semptomundan en az birinin varlığı:

- Öksürük
- Boğaz ağrısı
- Nefes darlığı
- Coryza (burun akıntısı)

ve bir klinisyenin hastalığın bir enfeksiyondan kaynaklandığına dair kararı

2.3.1.4. Türkiye’de Grip Sürveyansı

İnfluenza sürveyansı kapsamında tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sentinel sürveyans, ‘İnfluenza Benzeri Hastalık Sürveyansı’ biçiminde 2005 yılından bu yana sürdürülmektedir. Ancak ülkemizde sürdürülen influenza benzeri hastalık sürveyansının ağır/şiddetli influenza vakalarının takip edilmesi ve influenza nedeniyle hastaneye yatan ağır vakaların risk faktörleri ile ilgili bilgilerin toplanması açısından yeterli olmaması nedeniyle Aralık 2015 tarihinden

itibaren ‘Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları Sürveyansı’ uygulanmaya başlanmıştır. Haftalık İnfluenza Sürveyans Raporu, bu sürveyansın haftalık sonuçları ile birlikte ülkemiz ve dünyadaki son durumu özetleyen bir rapordur. Gribin takibi dünya genelindeki ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de bölgesel olarak yapılmakta ve bu sayede grip yakından ve güvenli olarak izlenmektedir. İnfluenza hastalığının takibine yönelik sentinel sürveyans çalışması “İnfluenza (Grip) Benzeri Hastalık Sürveyansı” ve “Sentinel Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları (SARI) Sürveyansı” şeklinde yürütülmektedir. İnfluenza benzeri hastalık sürveyansı kapsamında ülkemizin farklı bölgelerinden seçilmiş 17 ilimizde çalışan toplam 180 aile hekimi görev almaktadır. Aile hekimleri her hafta kendilerine başvuran kişiler içerisinde “grip benzeri hastalık” geçiren hasta sayılarını ve bu hastaların en az birinden aldıkları numuneleri değerlendirilmek üzere göndermektedir. SARI sürveyansı kapsamında ise ülkemizin farklı bölgelerinden seçilmiş 5 ilde, seçilmiş hastaneler görev almaktadır. Hekimler hastanede yatan ve SARI vaka tanımına uyan tüm hastalardan aldıkları numuneleri ve hastaneye yatan hasta sayılarını değerlendirilmek üzere göndermektedir. Ayrıca Türkiye genelinde, belirlenen merkezler dışında kalan sağlık kurum ve kuruluşlarında vaka tanımına uyan kişilerden gönderilen örnekler ve vaka bilgi formları non-sentinel sürveyans kapsamında değerlendirmeye alınmaktadır. Numuneler Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Viroloji Laboratuvarı, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Viroloji Laboratuvarı, Samsun Halk Sağlığı Laboratuvarı, Erzurum Halk Sağlığı Laboratuvarı, Adana Halk Sağlığı Laboratuvarı, İzmir Halk Sağlığı Laboratuvarı ve İstanbul Halk Sağlığı Laboratuvarı’nda çalışılmaktadır. Aile hekimleri tarafından haftalık bildirilen

“grip benzeri hastalık” ve belirlenmiş hastanelerden bildirilen “ağır akut solunum yolu enfeksiyonları” sayıları ve laboratuvarlardan alınan numune sonuçları birlikte değerlendirilmekte ve Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı tarafından haftalık olarak analizi yapılmaktadır. Analiz sonuçları ile bu raporda yer alan tablolar, grafikler ve değerlendirmeler yayınlanmaktadır(105).

T.C.Sağlık Bakanlığı İnfluenza Sürveyasındaki Vaka Tanımı(112)

ILI vaka tanımı:

Başka bir nedenle açıklanamayan

- Ani başlangıçlı ateş ($>38^{\circ}\text{C}$)
- Öksürük ve/veya boğaz ağrısı ile karakterize hastalık

2.3.1.5. 2015-2016 ve 2016-2017 İnfluenza Sezonunda Dünyada ve

Türkiye’deki Sürveyans Verileri

İnfluenza kuzey yarımkürenin ılıman bölgelerinde kış aylarında görülür ancak influenza mevsiminin tam zamanlaması ve süresi ülkelere ve yıllara göre değişebilmektedir. Sezon ekim ayının başlarında başlayabilir, ancak genellikle ocak ya da şubat aylarında pik yapmaktadır.

2015-2016 sezonunda çoğu ülke, genellikle beklenen zamanlarda influenza aktivitesi yaşamıştır. Bunun bir kaç istisnası olarak Şili, Demokratik Halk Cumhuriyeti, Kore Cumhuriyeti, Japonya, Paraguay ve ABD influenza aktivitesinin beklenenden geç olduğu, Arjantin, Güney Afrika ve Uruguay ise

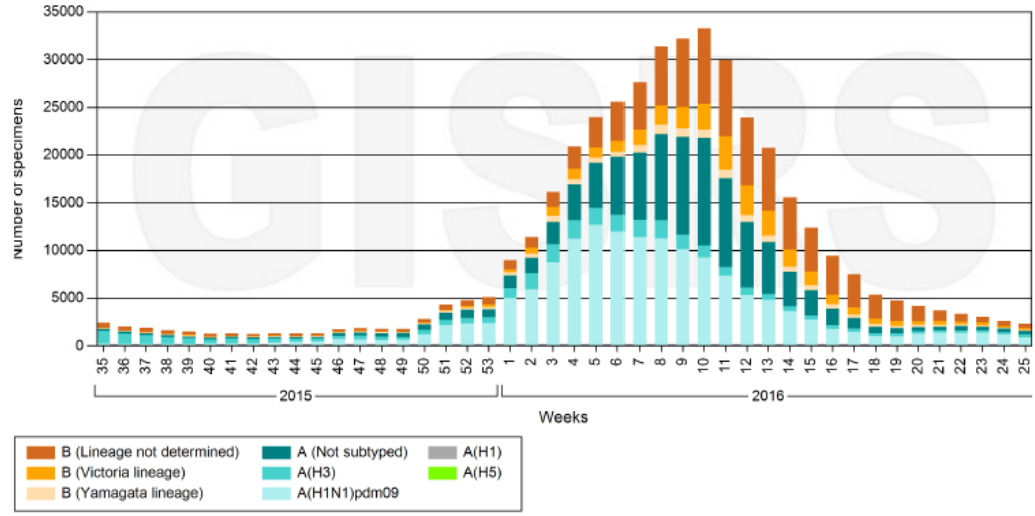
influenza aktivitesinin beklenen zamanlardan erken görüldüğü ülkelerdir. İnfluenza A(H1N1)pdm09 virusu ekim 2015'ten temmuz 2016'ya kadar baskın virüs olarak saptanmıştır. Bu durum influenza A(H3N2) ve influenza B viruslarının baskın olduğu Kuzey Çin hariç ocak ayından mayıs 2016 ortasına kadar kuzey ılıman ülkelerdeki influenza A(H1N1)pdm09 virus aktivitesinden kaynaklanmıştır. Temmuz ayından itibaren, influenza A(H3N2) baskınlığı, çoğunlukla Okyanusya ve Güney Afrika'daki aktivite ve ağustos ayının sonuna kadar Güney Amerika'daki ılıman ülkelerdeki aktiviteye bağlı olarak görülmüştür. Tüm mevsimsel grip virüsleri tropikal bölgelerde saptanmıştır. Genel olarak, rapor döneminde önemli bir genetik veya antijenik çeşitlilik saptanmamış ve karakterize edilen virüslerin çoğunun influenza aşılarında bulunan suşlara benzer olduğu görülmüştür. Aşı etkinliği çalışmaları genellikle influenza enfeksiyonuna karşı orta derecede koruma olduğunu göstermiştir. Bulaş yoğunluğu ise değişkendir. Önceki yıllarla karşılaştırıldığında ağırlıklı olarak ılıman Güney Amerika, Batı ve Güney-Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Kuzey Çin'deki ülkelere daha yüksek bulaş raporlanmıştır. Grip aktivitesinin Hindistan ve Yeni Zelanda'da oldukça düşük olduğu görülmüştür. İnfluenza A(H1N1)pdm09 viruslarının baskın olduğu mevsimlerde, önceki mevsimlerle benzer olarak yoğun bakım yatışı gibi influenza ilişkili morbidite influenza A(H3N2) viruslarının baskın olduğu mevsimlerle kıyaslandığında 65 yaş altı yetişkinlerde artma eğilimindedir. Çok sayıda bölgedeki bazı ülkelere şiddetli grip salgınları, şiddetli hastalık kümeleri ve influenza ile ilişkili ölüm raporları da bildirilmiştir(113).

2015-2016 influenza mevsiminde ülkemizde baskın olan influenza tipi de influenza A(H1N1)'dir. Türkiye Halk Sağlığı verilerine göre ülkemizde influenza

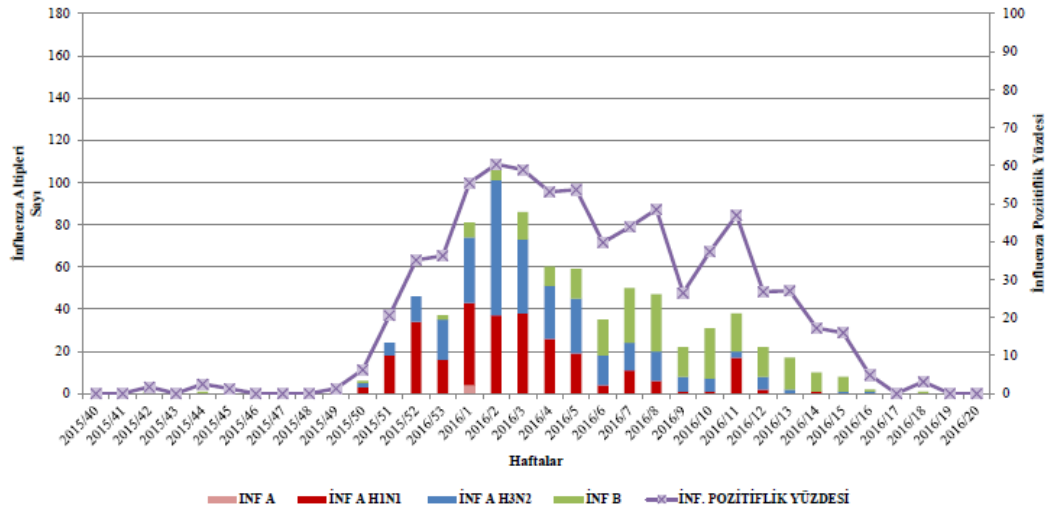
aktivitesi 42.haftada başlamış, 2. haftada en yüksek düzeye ulaşmış ve 18. haftada sona ermiştir. 7.haftadan sonra influenza A aktivitesi azalmış, influenza B aktivitesi daha belirgin olarak devam etmiştir(114).

2016-2017 influenza mevsimindeki virüs aktivitesi, normalden daha erken başlayan ve pikini yapan Doğu Asya ve Avrupa hariç diğer ülkelerde önceki yıllara benzer şekilde görülmüştür. Birkaç istisna dışında ekim 2016 ile ekim 2017 arasında influenza aktivitesi, kuzey yarımkürede ve güney yarımkürede influenza A(H3N2) virus tespitlerinin yüksek oranda baskınlığı ile seyretmiştir. İnfluenza A(H1N1)pdm09 tespitleri, Batı Asya, Orta Amerika ve Karayipler, Güney ve Güneydoğu Asya ve Orta Afrika'daki bazı ülkelerde influenza A saptananların büyük oranını oluşturmuştur. İnfluenza aktivitesi bu yıl Yeni Zelanda'da oldukça düşük saptanmıştır. Bu sezon influenza A(H3N2) viruslarının baskınlığı ile birçok ülke, diğer yaş gruplarına göre 65 yaş üzeri yetişkinlerde influenza ile ilişkili hastaneye yatış, YBÜ başvuruları ve ölüm oranlarının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Genel olarak, rapor döneminde influenza virus yapısında önemli bir genetik veya antijenik çeşitlilik saptanmamış ve karakterize edilen virüslerin çoğunun, influenza aşılarında bulunan suşlara benzer olduğu görülmüştür. Aşı etkinliği çalışmaları influenza enfeksiyonuna karşı orta derecede koruma olduğunu göstermiştir(115).

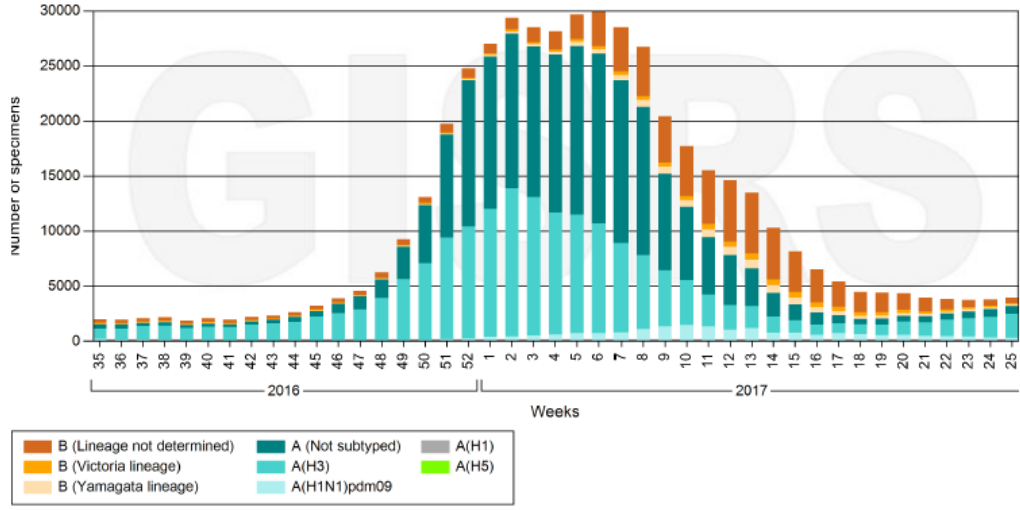
2016-2017 influenza mevsiminde ülkemizde baskın olan influenza tipi de dünya ile benzer şekilde influenza A(H3N2)'dir. Türkiye Halk Sağlığı verilerine göre ülkemizde influenza aktivitesi 43. haftada başlamış, 1. haftada en yüksek düzeye ulaşmış ve 23. haftada sona ermiştir. 6. haftadan sonra influenza A(H3N2) aktivitesi azalmış, influenza B aktivitesi daha belirgin olarak devam etmiştir(105).



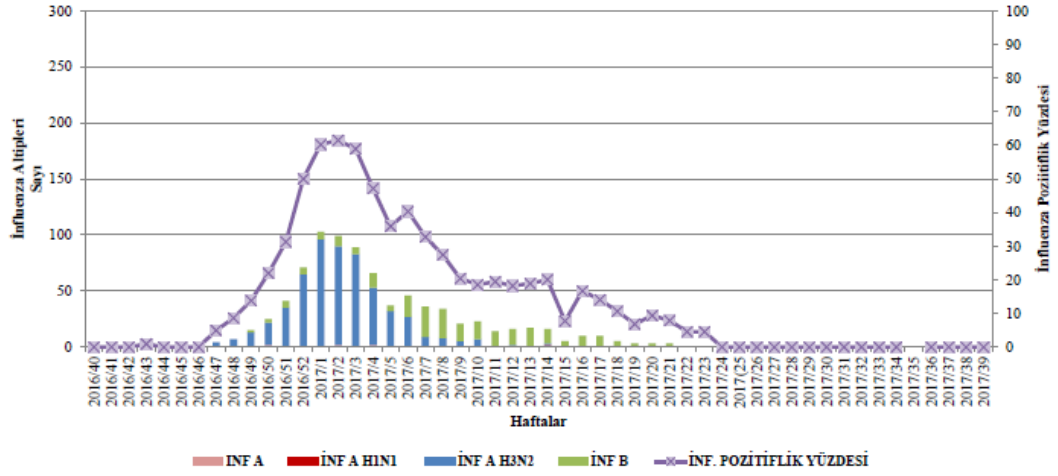
Şekil 1. Dünyada 2015-2016 grip mevsiminde influenza virus tiplerinin ve alt tiplerinin dağılımı(116)



Şekil 2. Türkiye’de 2015-2016 grip mevsiminde influenza virus tiplerinin ve alt tiplerinin dağılımı(114)



Şekil 3. Dünyada 2016-2017 grip mevsiminde influenza virus tiplerinin ve alt tiplerinin dağılımı(116)



Şekil 4. Türkiye’de 2016-2017 grip mevsiminde influenza virus tiplerinin ve alt tiplerinin dağılımı(105)

2.3.1.6. Global Influenza Hastane Sürveyans Ağı (The Global

Influenza Hospital Surveillance Network, GIHSN)

İspanya'da Global Influenza Hastane Sürveyans Ağı koordinasyon merkezi tarafından epidemiyolojik bir çalışma başlatılmıştır. GIHSN dünyadaki araştırma

enstitüleri, hastaneler ve çeşitli laboratuvarlar arasındaki kamu- özel ortaklığıdır ve farklı ülkelerde sezondaki influenza epidemiyolojisini incelemek üzere kurulmuştur(117). Ulusal sağlık otoritelerinin influenza hastalığının yükünü ve mevcut aşılama programlarının ülkelerindeki etkisini anlamaları hedeflenmiştir. GIHSN, şiddetli influenza yükü ve grip aşılarının halk sağlığı üzerindeki etkisine dair güçlü epidemiyolojik veriler sunmaktadır. 2011 yılında Sanofi Pasteur tarafından epidemiyoloji ve halk sağlığı üzerindeki boşluğu doldurmak için başlatılmıştır. GIHSN ulusal sağlık yetkililerine bağlı birçok merkezden oluşan bir ağdır(118). Merkezler coğrafi özelliklerine, epidemiyolojik çalışmaları yürütme yeteneklerine, laboratuvar olanaklarının kullanılabilirliğine ve influenza sürveyansındaki uzmanlığına göre seçilir. Her bir koordinasyon merkezi, ülkesinde veya coğrafi bölgesinde bir veya birkaç hastaneden oluşan bir grubu denetler ve temel bir referans protokolü izler(119). 2015-2016 sezonunda GIHSN Kuzey ve Güney Yarım Küre’de 9 ülke (Rusya, Çek Cumhuriyeti, Fransa, Türkiye, Çin, Hindistan, İspanya, Meksika ve Brezilya) olmak üzere toplam 29 hastaneyi kapsamıştır(120). 2016-2017 sezonunda ise Kuzey ve Güney Yarım Küre’de 14 ülke (Çek Cumhuriyeti, Romanya, İspanya, Kazakistan, Türkiye, Rusya Federasyonu, Hindistan, Tunus, Fildişi Sahili, Güney Afrika, Çin, Kanada, Meksika, Peru) olmak üzere toplam 40’tan fazla hastaneyi kapsamıştır(121).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Global Influenza Hastane Sürveyans Ağı kapsamında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2015-2016 ve 2016-2017 influenza sezonunda gerçekleştirilmiştir. 2013-2017 yılları arasında ülkemizde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi GIHSN çalışması kapsamında influenza sürveyansına katılmıştır. Çalışmanın primer hedefleri hastane bazlı influenza sürveyansını yürüterek influenzaya bağlı ciddi hastalık yükünün değerlendirilmesi, ciddi vakalardaki influenza virus dağılımının belirlenmesi ve mevsimsel influenza aşılarının hastane yatışlarını önleme etkinliğinin araştırılmasıdır(122). Bu çalışma, İnfluenza Epidemiyoloji Vakfı, Sanofi Pasteur ve Türk İç Hastalıkları Derneği tarafından desteklenmiştir. Veriler ortak bir referans protokol izlenerek aktif sürveyans yoluyla prospektif olarak toplanmıştır.

Bu tezde GIHSN tarafından yürütülen çalışma kapsamında 2015-2016 ve 2016-2017 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden toplanan hasta verileri kullanılmıştır. Çalışmaya katılan kurumlara çalışmayı araştırma görevlisi tezi olarak planlayabilecekleri bildirilmiştir. Çalışmanın etik kurul onayı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 16/12/2015 tarihinde GO 15/809-39 karar numarası ile alınmıştır.

Saha çalışmasının başlangıcı ve bitişi, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yürütülen ulusal haftalık influenza gözetiminde influenza aktivitesinin takibi ile belirlenmiştir. Bu kapsamda 2015-2016 GIHSN Türkiye projesi için saha çalışması 21 Aralık 2015'te (52. hafta) başlayıp, 1 Nisan 2016'da (13. hafta)

sona ermiş; 2016-2017 GIHSN Türkiye projesi için ise saha çalışması 16 Aralık 2016'da (51.hafta) başlayıp 14 Nisan 2017 (16.hafta)'da sona ermiştir. Sadece sürveyans verileri her iki sezon ayrı olarak değerlendirilmiş olup diğer veriler her iki sezonun toplamı olarak değerlendirmeye alınmıştır.

3.1. Hasta Grubu ve İzlemi

2015-2017 yılları arasında influenza sezonunda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Erişkin Acil Servis, Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi, Hematoloji Servis, Hematoloji Yoğun Bakım Ünitesi ve Kemik İliği Nakil Servisi'nde en az 24 saattir yatarak takip edilen ve çalışma tarafından belirlenen Tablo 1'deki ICD 10 tanı kodlarına uygun olan hastalar taranmış olup çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri açısından değerlendirilmiştir. Tarama hafta içi 08:00 ile 17:00 saatleri arasında yapılmıştır. Nozokomiyal enfeksiyonları dışlamak için 48 saatten uzun yatışı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. ICD kodları çalışmaya uygun olan hastalara anket formu doldurulmuş olup çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve onam veren hastalardan influenza tayini için nazofaringeal ve/veya faringeal sürüntü örneği alınmıştır.

Tablo 1. ICD 10 tanı kodları

5 Yaş ve Üzeri Hastalar	ICD 10 Tanı Kodları
Akut solunum yolu enfeksiyonu	J00-J06, J20-J22, H66.9
Akut miyokardiyal enfarktüs veya akut koroner sendrom	I20-I25.9
Astım	J45.2-J45.22, J45.9-J45.998, J44-J44.9
Kalp yetmezliği	I50-I50.9; I51.4
Pnömoni ve Influenza	J09-J18
KOAH	J40-J44.9
Miyalji	M79.1
Metabolik Yetmezlik(diyabetik koma, böbrek disfonksiyonu, asit-baz denge bozukluğu, su dengesi bozukluğu)	E11.9, E10.9, E11.65, E10.65, E10.11, E11.01, E10.641, E11.641, E10.69, E11.00, E10.10, E11.69, N17.0, N17.1, N17.2, N17.8, N17.9, N18.1, N18.2, N18.3, N18.4, N18.5, N18.6, N18.9, N19, E87.0, E87.1, E87.2, E87.3, E87.4, E87.5, E87.6, E87.70, E87.71, E87.79, E86.0, E86.1
Bilinç bozukluğu, konvülziyonlar, febril konvülziyonlar	R40.20, R40.4, R40.0, R40.1, R56.00, R56.01
Dispne/Solunum anormalliği	R06.0, R06-R06.9
Solunum anormalliği	R06.9
Nefes Darlığı	R06.02
Solunum anormalliği	R06.3, R06.00, R06.09, R06.83
Solunum/göğüs semptomları	R06.89
Ateş veya kökeni bilinmeyen ateş ya da spesifik edilemeyen ateş	R50, R50.9
Öksürük	R05
Sepsis, Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu	R65.10, R65.11, R65.20, R41.9

Çalışma dışı bırakma kriterleri:

- *Hasta kabulünün üzerinden 48 saat geçmiş olması
- *Hasta ile iletişim kurulamaması
- *Hastanın çalışmayı kabul etmemesi
- *Bakımevinde ya da huzurevinde kalma
- *Son 30 gün içerisinde hastaneden taburcu edilmiş olma

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- *Çalışmaya uygun ICD 10 kodu girilmiş hastalar
- *En az 24 saattir hastane yatışı olması
- *Çalışma onamının alınması
- *Çalışmanın bulunduğu bölgede 6 aydan uzun süredir ikamet ediyor olma
- *IBH vaka tanımı ile uyumlu olma ve IBH semptomlarının yatıştan önceki 7 gün içerisinde gerçekleşmiş olması

Tablo 2. IBH vaka tanımı

İnfluenza Benzeri Hastalık (IBH)	
Sistemik Semptomlar	Solunum Yolu Semptomları
Ateş	Öksürük
Halsizlik	Boğaz ağrısı
Baş ağrısı	Nefes darlığı
Miyalji	
Vaka Tanımı: IBH sistemik semptomlarından en az birinin ve IBH solunum yolu semptomlarından en az birinin bulunması	

3.2. Veri Toplanması ve Örnek Alma

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalarla ya da hasta ile iletişim kurulamıyorsa hasta vekilleri ile yüz yüze görüşülmüştür. GIHSN anket formundaki hastaların yatış tarihi, cinsiyeti, doğum tarihi, IBH sistemik ve solunum semptomları, IBH semptomlarının başlangıç zamanı, boy, kilo, meslek, sigara alışkanlıkları, gebelik durumu, kronik hastalıkları, son 1 yıl içerisindeki hastane yatış sayıları, son 3 aydaki ayaktan doktora başvuru sayıları, ilk 48 saat içerisinde IBH için antiviral başlanıp başlanmadığı, antiviral başlanmışsa kaçınıcı

gününde olduğu, başvurduğu sezonda daha önce laboratuvarda konfirme edilmiş influenza tanısı alıp almadığı, yumurta veya grip aşısına karşı alerji durumu, başvuru sezonunda ve önceki 2 sezonda aşılama durumunu kapsayan bilgileri doldurulmuştur. Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı onam belgesi alınmıştır. Uygulanan influenza aşı bilgisi, doğrudan sorgulama ile elde edilmiş olup IBH semptomlarının başlangıcından en az 14 gün önce aşılanmış olanlar aşıli kabul edilmiştir. Hastaların yatış ve taburculuk tanı kodları, yoğun bakım yatış bilgileri, ölüm veya taburculuk durumları, mekanik ventilasyon uygulanıp uygulanmadığı, Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) uygulanıp uygulanmadığı ile ilgili bilgiler hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilmiştir. Ayrıca hastaların laboratuvar sonuçları, akciğer grafipleri, başvuru anında antibiyotik başlanma ve pnömoni durumları retrospektif olarak hastane bilgi yönetim sisteminden taranmıştır. Pnömoni durumlarına akciğer grafipleri incelenerek ve/veya epikriz kayıtlarına göre karar verilmiştir.

2015-2016 sezonunda çalışmaya alınan hastalardan nazofaringeal veya faringeal; 2016-2017 sezonunda çalışmaya alınan hastalardan faringeal veya faringeal ve nazofaringeal sürüntü örnekleri alınmıştır. Her sürüntü örneği standart bir kodlama kullanılarak etiketlenmiştir. Örnekler Virocult (Medical Wire & Equipment, UK) kullanılarak alınmış ve laboratuvar kuryesi her gün çalışmaya katılan her hastaneden örnekleri toplayarak laboratuvara göndermiştir. Laboratuvara aynı gün ulaştırılamayan örnekler 4-8 °C’de saklanarak en geç 3 gün içerisinde laboratuvara ulaştırılmıştır.

3.3. Laboratuvar Prosedürleri

Örneklerdeki virolojik araştırma, çalışma tarafından belirlenen referans bir laboratuvar da gerçekleştirilmiştir. Laboratuvara ulaştırıldığında tüm numuneler kriyo-tüplere aktarılmış ve laboratuvara ulaşma tarihinde test edilmediyse -20 °C’de dondurucuda saklanmıştır.

Total nükleik asit ekstraksiyonu için EZ1 Virüs mini kiti V2.0 (Katalog numarası:955134, Qiagen, Almanya) kullanılmıştır. Kabul edilen tüm uygun hastalar influenza için real time (RT) polimeraz zincir reaksiyon bazlı, Bio-Rad CFX 96 platformu (Bio-Rad, ABD) üzerindeki influenza patojenlerinin tespiti için multipleks İnfluenza A, B, C Kiti (TibMolbiol, Almanya) ile test edilmiştir. İnfluenza için pozitif bulunan bu numuneler daha sonra İnfluenza H1, H3 alt tipi, İnfluenza B Yamagata ve Victoria suşlarının tespiti için, CDC protokolündeki CDC primer ve problemleri ile Bio-Rad CFX 96 cihazı kullanılarak RT-PCR yöntemi ile test edilmiştir(123). RSV tanımlaması için gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), multiplex FTD FLU/HRSV (Fast track diagnostics/catalog no. FTD-48-64) kullanılmıştır.

3.4. Veri Girişi ve İstatistiksel Analiz

Veri girişi ve analizi SPSS 20 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Analizlerde uygun veriler tanımlayıcı istatistiklerle (sayı, yüzde); ölçümle belirtilen veriler ortanca (%25-75 yüzdelerlik dilim) olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasındaki farkın saptanmasında değişkenler kategorik ise Ki-kare testi

kullanılmıştır. Kategorik olmayan değişkenler için normal dağılıma uymayanlara Mann-Whitney U testi, normal dağılıma uyanlara ise Student-T testi kullanılmıştır.

İnfluenza benzeri semptomlarla başvuran olgularda influenza pozitif olan ve olmayan gruplar için öncelikle univariate analizler gerçekleştirilmiştir. Univariate analizlerde anlamlı olmayan fakat influenza pozitiflik durumuna etkili olduğu düşünülen bazı değişkenler multivariate analize alınmıştır. Analiz yöntemi olarak lojistik regresyon kullanılmıştır. Lojistik regresyon modellemelerinde influenza pozitiflik durumuna etkili olduğu düşünülen yaş, cinsiyet, baş ağrısı, DM varlığı, semptom süresi, beyaz küre ve kreatin kinaz dahil edilmiştir. Kreatin kinaz, ALT ve AST değişkenleri arasında sürekli korelasyon saptandığından univariate analizde anlamlı farklılık olmasına rağmen AST ve ALT modele dahil edilmemiştir. İstatistiksel analizlerde p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1.Çalışma İçin Taranan Tüm Hastaların Dağılımı

2015-2016 influenza sezonunda yatış tanı kodları çalışma kriterlerine uygun olan toplam 255 hasta tarandı. Taranan bu hastaların 26'sı hasta ya da vekili ile konuşulamaması (4'ünün vekiline ulaşılamaması ve 22 tanesinin ise taburcu edilmiş olması nedeniyle), 4 hastanın çalışmayı kabul etmemesi, 2 hastanın bakım evinde kalmakta olması ve 85 hastanın son 30 gün içerisinde hastaneden taburcu edilmiş olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Kalan 138 hasta IBH kriterlerine uygunluk açısından değerlendirildi. Bu hastaların 63 tanesi IBH kriterlerine uyumsuz olup vaka tanımına uymaması nedeniyle ve 2 tanesinin de vaka tanımına uymasına rağmen semptomlarının 7 günden daha uzun süredir mevcut olması nedeni ile toplam 65 hasta çalışmadan dışlandı. Geriye kalan hastaların 2 tanesinden nazofaringeal ve 71 tanesinden faringeal olmak üzere toplam 73 hastadan sürüntü örneği gönderildi (Tablo 3).

2016-2017 influenza sezonunda yatış tanı kodları çalışma kriterlerine uygun olan toplam 185 hasta tarandı. Taranan bu hastaların 23'ünün hasta ya da vekili ile konuşulamaması (1'inin vekiline ulaşılamaması ve 22 tanesinin taburcu edilmiş olması nedeniyle), 2 hastanın çalışmayı kabul etmemesi, 11 hastanın çalışma bölgesinde ikamet etmemesi, 4 hastanın bakım evinde kalmakta olması ve 56 hastanın son 30 gün içerisinde hastaneden taburcu edilmiş olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Kalan 89 hasta IBH kriterlerine uygunluk açısından değerlendirildi. Bu hastaların 37 tanesi IBH kriterlerine uyumsuz olup vaka

tanımına uymaması nedeniyle ve 13 tanesinin de vaka tanımına uymasına rağmen semptomların 7 günden daha uzun süredir mevcut olması nedeniyle 50 hasta çalışmadan dışlandı. Geriye kalan hastaların 11 tanesinden faringeal ve 28 tanesinden nazofaringeal+ faringeal olmak üzere toplam 39 hastadan sürüntü örneği gönderildi (Tablo 3).

Tablo 3. Taranan tüm hastaların dağılımı

Taranan Hastalar	Hasta Sayısı		
	2015-2016	2016-2017	Toplam
Hasta yada vekiline ulaşılamayan	26	23	49
Çalışmayı kabul etmeyen	4	2	6
Çalışma bölgesinde ikamet etmeyen	0	11	11
Bakım evinde kalan	2	4	6
30 gün içerisinde taburcu olan	85	56	141
ILI vaka tanımı kriterlerine uyumsuz	63	37	100
Vaka tanımına uygun fakat gün kriterine uyumsuz	2	13	15
Çalışmaya alınıp tetkik gönderilen	73	39	112
Toplam	255	185	440

4.2. İzole Edilen Viral Etkenlerin Yıllara Göre Dağılımı

2015-2016 influenza sezonunda solunum yolu örneği gönderilen 73 hastadan 12(%16,4)'sinde H1N1, 9(%12,3)'unda H3N2 ve 2(%2,7)'sinde alt tipi saptanmamış influenza A olmak üzere toplam 23(%31,6) hastada influenza pozitifliği saptanmış olup, 50(%68,4) hastada influenza saptanmadı. Bu sezonda influenza C de çalışılmış olup hiçbir hastamızda influenza C pozitifliği görülmedi (Tablo 4).

2016-2017 influenza sezonunda solunum yolu örneği gönderilen 39 hastadan 13(%33,3)'ünde H3N2, 1(%2,5)'inde influenza B/Yamagata olmak üzere toplam 14(%35,9) hastada influenza pozitifliği saptandı. Sadece bu sezonda gönderilen

örneklerde influenza dışında RSV de çalışılmış olup, gönderilen örneklerin sadece 1 tanesinde RSV-A saptandı, 25(%64,1) hastada ise influenza saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4. İzole edilen etkenlerin yıllara göre dağılımı

İnfluenza ve RSV Tanımlama Sonucu	Hasta Sayısı		
	2015-2016	2016-2017	Toplam
H1N1	12 (%16,4)	-	12 (%10,7)
H3N2	9 (%12,3)	13 (%33,3)	22 (%19,6)
İnfluenza A alt tip saptanmamış	2 (%2,7)	-	2 (%1,7)
İnfluenza B/Yamagata	-	1 (%2,5)	1 (%0,8)
İnfluenza C	0	Çalışılmadı	0
RSV-A	Çalışılmadı	1 (%2,5)	1 (%0,8)
Negatif	50 (%68,4)	24 (%61,5)	74 (%66)
Toplam	73	39	112

4.3. IBH Semptomları ile Başvuran Tüm Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya toplam 112 hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 18 ile 95 arasında değişmekte olup medyan yaş 68 olarak hesaplandı. Hastaların %39,2(n:44)'si 18-64 yaş arasında iken %60,7(n:68)'si 65 yaş ve üzerindeydi ve %35,7(n:40)'si kadın, %64,2(n:72)'si erkek cinsiyetteydi. Hastalar beden kitle indeksine (BKİ) göre sınıflandırıldığında 4(%3,5) hasta zayıf (BKİ<18,5), 41(%36,6) hasta normal kilolu (BKİ 18,5-24,9), 32(%28,5) hasta fazla kilolu (BKİ 25-29,9), 21(%18,7) hasta 1.derece obez (BKİ 30-34,9), 8(%7,1) hasta 2.derece obez (BKİ 35-39,9) ve 6(%5,3) hasta 3.derece obez (BKİ ≥40) olarak saptandı. 98(%87,5) hastanın şu an sigara içmediği (50'sinin hiç içmediği, 48'inin ise bıraktığı), 14(%12,5) hastanın ise şu an sigara içmekte olduğu görüldü.

Hastalardaki semptomlar incelendiğinde, tüm hastaların %85,7'sinde öksürük, %83'ünde nefes darlığı, %75,8'inde halsizlik, %56,2'sinde ateş,

%41,9’unda baş ağrısı, %39,2’sinde boğaz ağrısı ve %31,2’sinde miyalji mevcuttu. Hastaların başvuru öncesi semptom süresi 2 ile 7 gün arasında değişmekte olup medyan süresi 4 gündü.

Tüm hastaların %7,1(n:8)’inde eşlik eden komorbid hastalık saptanmazken, %92,8(n:104)’inin eşlik eden komorbid hastalığı bulunmaktaydı. Eşlik eden komorbid hastalıklar sıklık sırasıyla %61,6’sında kardiyovasküler hastalık (KVH), %30,3’ünde kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), %25,8’unda diabetes mellitus (DM) %19,6’sında solid organ malignitesi, %16’sında astım, %9,8’inde hematolojik malignite, %4,4’ünde nörolojik hastalık, %3,5’unda böbrek yetmezliği şeklindeydi.

66(%58,9) hastanın son 12 ay içinde hastane yatışı mevcutken, 84(%75)’ünün son 3 ayda en az 1 kez ayaktan doktor başvurusu olmuştu. Hastaların 84(%75)’ü bu sezon grip aşısını yaptırmamış olup, 28(%25)’i IBH semptomları başlamadan en az 14 gün önce grip aşısını yaptırmıştı. Bir önceki sezon aşılama durumlarına bakıldığında 80(%71,4)’i yaptırmamış, 32(28,5)’si yaptırmıştı.

37(%33) hastaya başvuru anındaki IBH’a yönelik antiviral, 105(%93,7) hastaya antibiyotik reçete edilmişti. Antiviral reçete edilen hastaların sadece 15(%40,5)’inde influenza pozitifliği saptanmıştı. Tüm hastaların 66(%58,9)’sının eşlik eden pnömonisi vardı ve pnömoni saptanan hastaların tamamına antibiyotik başlanmış olup, 26(%39,3)’sına antiviral tedavi başlanmıştı.

Tüm hastaların 31(%27,6)’ine mekanik ventilasyon uygulanmış olup, hiçbir hastaya ECMO bağlanmamıştı. Hastaların 20(%17,8)’sinin yoğun bakım yatışı

olmuştı. Tüm hastaların 9(%8,0)'u ex olup, yoğun bakıma yatırılan 20 hastanın ise 4'ünün eksitus olduğu görüldü.

Tablo 5. IBH semptomları ile başvuran ve çalışmaya dahil edilen tüm hasta bilgileri

Hasta Özellikleri	IBH pozitif hastalar n:112	
	Sayı	Yüzde
Yaş 18-64 arası 65 yaş ve üzeri	44 68	%39,2 %60,7
Cinsiyet Kadın Erkek	40 72	%35,7 %64,2
BKİ <18,5 18,5-24,9 25-29,9 30-34,9 35-39,9 ≥40	4 41 32 21 8 6	%3,5 %36,6 %28,5 %18,7 %7,1 %5,3
Sigara Şu an içmeyen Şu an içen	98 14	%87,5 %12,5
IBH semptomları Öksürük Nefes darlığı Halsizlik Ateş Baş ağrısı Boğaz ağrısı Miyalji	96 93 85 63 47 44 35	%85,7 %83 %75,8 %56,2 %41,9 %39,2 %31,2
Komorbid hastalık	104	%92,8
Eşlik eden komorbid hastalıklar Kardiyovasküler hastalık KOA KOA Diabetes mellitus Solid organ malignitesi Astım Hematolojik malignite Nörolojik hastalık Böbrek yetmezliği	69 34 29 22 18 11 5 4	%61,6 %30,3 %25,8 %19,6 %16 %9,8 %4,4 %3,5
Son 1 yıl içinde hastane yatışı	66	%58,9
Son 3 ayda en az 1 kez ayaktan doktor başvurusu	84	%75
Bu sezon grip aşısı: Yaptırmış	28	%25

Yaptırmamış	84	%75
Bir önceki sezon grip aşısı		
Yaptırmış	32	%28,5
Yaptırmamış	80	%71,4
Antiviral tedavi	37	%33
Antibiyotik	105	%93,7
Pnömoni	66	%58,9
Mekanik ventilasyon	31	%27,6
Yoğun bakım yatışı	20	%17,8
Eksitus	9	%8,0

4.4. IBH Semptomları ile Başvuran Tüm Hastalarda Yoğun Bakım Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

IBH semptomları ile başvuran hastaların %17,8(n:20)'inde yoğun bakım yatışı gerçekleşmiştir. Yoğun bakım yatışı olan ve olmayan hastalar demografik özellikler, komorbid hastalıklar, klinik bulgular, laboratuvar sonuçları, sigara ve aşı öyküsü, pnömoni durumları, antibiyotik kullanımı ve mortalite açısından karşılaştırılmış olup tüm bulgular Tablo 6'da verilmiştir.

Yoğun bakım yatışı olan hastaların yaş dağılımı 65,5 ile 83,75 arasında değişmekte olup medyan yaş 73, yoğun bakım yatışı olmayanların yaş dağılımı 57,25 ile 76,75 arasında değişmekte olup medyan yaş 68'dir. **İleri yaş yoğun bakım yatışı için istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p:0,015).**

Yoğun bakım yatışı olan hastaların hepsinde eşlik eden komorbid hastalık saptanmış olup, yoğun bakım yatışı olmayan hastaların 84(%91,3)'ünde eşlik

eden komorbid hastalık vardır fakat komorbid hastalığın olması yoğun bakım yatışı açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p:0,07). Eşlik eden komorbid hastalıklar tek tek değerlendirildiğinde yoğun bakım yatışı olan hastaların %85(n:17)'inde KVVH, %50(n:10)'sinde KOAH, %45(n:9)'inde DM, %10(n:2)'unda böbrek yetmezliği, %10(n:2)'unda astım ve %5(n:1)'inde eşlik eden malignite vardır. **KVVH, KOAH ve DM eşlik etmesi yoğun bakım yatışı açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanırken (p:0,012, p:0,035, p:0,031) eşlik eden malignitenin olmaması yoğun bakım yatışı açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p:0,004).**

Yoğun bakım yatışı olan hastalar semptomlar açısından değerlendirildiğinde %95(n:19)'inde nefes darlığı, %80(n:16)'inde öksürük, %80(n:16)'inde miyalji, %75(n:15)'inde halsizlik, %45(n:9)'inde ateş ve %20(n:4)'sinde baş ağrısı bulunmaktadır. Hastaların nefes darlığı, öksürük, miyalji, halsizlik ve ateşinin olması ile yoğun bakım yatışı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken (p:0,078, p:0,437, p:0,894, p:0,918, p:0,263) **baş ağrısı ile yoğun bakım yatışı arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,023).**

Yoğun bakım yatışı olan hastaların CK, ALT, AST, WBC, nötrofil, lenfosit ve CRP değerleri ile yoğun bakım yatışı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken (p:0,923, p:0,332, p:0,409, p:0,370, p:0,104, p:0,621, p:0,055); **kreatinin yüksekliği ile yoğun bakım yatışı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p:0,042).**

Tablo 6. IBH semptomları ile başvuran hastalarda yoğun bakım yatışı olan ve olmayan hastaların değerlendirilmesi

	Yoğun bakım yatış+ n:20	Yoğun bakım yatış- n:92	P değeri
Yaş	73 (65,5-83,75)	68(57,25-76,75)	0,015
Erkek	14 (%70)	58 (%63)	0,556
Kadın	6(%30)	34(37)	
BMI	24,5 (22-31)	26(22,25-31,75)	0,383
Sigara kullanımı	1 (%5)	13 (%14,1)	0,219
Nefes darlığı	19 (%95)	74 (%80,4)	0,078
Öksürük	16 (%80)	80 (%86,9)	0,437
Miyalji	16 (%80)	29 (%31,5)	0,894
Halsizlik	15 (%75)	70 (%76,0)	0,918
Ateş	9 (%45)	54 (%58,6)	0,263
Boğaz ağrısı	5 (%25)	39 (%42,4)	0,149
Baş ağrısı	4 (%20)	43 (%46,7)	0,023
Semptom süresi	4 (3-6)	4(3-6)	0,868
Komorbid hastalık	20 (%100)	84 (%91,3)	0,07
KVH	17 (%85)	52 (56,5)	0,012
KOAH	10 (%50)	24 (%26,0)	0,035
DM	9 (%45)	20 (%21,7)	0,031
Astım	2 (%10)	16 (%17,3)	0,392
Böbrek yetmezliği	2 (%10)	2 (%2,1)	0,135
Malignite	1 (%5)	31 (%33,6)	0,004
Kreatinin	1,07 (0,99-1,76) mg/dL	0,95 (0,73-1,32) mg/dL	0,042
CK*	68 (47-253) U/L	83 (45-194) U/L	0,923
ALT	18,5 (13,5-28) U/L	17 (12-26,75) U/L	0,332
AST	23 (18,25-40,75) U/L	22 (16,25-33,75) U/L	0,409
WBC	9.850 (7.805-13.768) x10.e3/uL	8.803 (5.885-12.237) x10.e3/uL	0,370
Nötrofil	8.079 (6.165-11.044) x10.e3/uL	6.581 (3.978-10.017) x10.e3/uL	0,104
Lenfosit	984 (441-1.796) x10.e3/uL	1.007 (500-1.728) x10.e3/uL	0,621
CRP**	110 (57-219) mg/L	60 (22,5-134) mg/L	0,055
Bu sezon aşı	4 (%20)	24 (%26,0)	0,561
Bir önceki sezon aşı	4 (%20)	28 (%30,4)	0,349
H1N1	3 (%15)	9 (%9,7)	0,511
H3N2	5 (%25)	17 (%18,4)	0,506
Antiviral kullanımı	6(%30)	31(%33,7)	0,750
Antibiyotik kullanımı	19 (%95)	86 (%93,4)	0,794
Pnömoni	13 (%65)	53 (%57,6)	0,543
Mekanik ventilasyon	16(%80)	15(%16,3)	<0,001
Eksitus	4(%20)	5(%5,4)	0,052

*61 hastada çalışılmıştır

**44 hastada çalışılmıştır

4.5. IBH Semptomları ile Başvuran İnfluenza Pozitif ve Negatif Hastaların Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan toplam 112 hastanın %33,0(n:37)'ında influenza pozitifliği saptanmış olup kalan %66,9(n:75)'unda influenza saptanmamıştır. 2015-2016 yıllarında ilk vaka 22/12/2015(51.hafta)'de, son vaka 19/02/2016(8.hafta)'da olmak üzere toplam 23 hastada; 2016-2017 yıllarında ise ilk vaka 19/12/2016(51. hafta)'da, son vaka 27/02/2017(9.haftada)'de olmak üzere toplam 14 hastada influenza pozitifliği saptanmıştır.

İnfluenza pozitif saptanan ve saptanmayan hastalar demografik özellikler, komorbid hastalıklar, klinik bulgular, laboratuvar sonuçları, sigara ve aşı öyküsü, pnömoni durumları, antibiyotik ve antiviral kullanımı, mekanik ventilasyon, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite açısından karşılaştırılmış olup tüm bulgular Tablo 7'de verilmiştir.

İnfluenza pozitif hastaların %24,3(n:9)'ü, influenza negatif hastaların ise %25,3(n:19)'ü bu sezon aşısını yaptırmış olup; influenza pozitif hastaların %32,4(n:12)'ü, influenza negatif hastaların %26,6(n:20)'sı bir önceki sezon aşısını yaptırmıştır. Her 2 grup arasında aşılama açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur (p:0,908, p:0,525). Bu sezon aşısı olmasına rağmen influenza pozitifliği saptanan 9 hastanın 7'si (%77,7) 65 yaş üzerindedir ve aşı olmasına rağmen influenza pozitif saptananların hepsinin eşlik eden komorbid hastalığı bulunmakta olup %88,8(n:8)'inde KVVH, %55,5(n:5)'inde DM, %55,5(n:5)'inde

KOAH, %33,3(n:3)'ünde solid organ malignitesi, %11,1(n:1)'inde hematolojik malignite eşlik etmektedir.

İnfluenza pozitif hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında kreatinin, WBC, nötrofil sayıları, lenfosit sayıları ve CRP arasında anlamlı farklılık saptanmazken (p:0,115, p:0,154, p:0,252, p:0,221, p:0,919); **influenza pozitif gruptaki CK, ALT ve AST yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p:0,002, p:0,002, p:0,001).**

Univariate analizde anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen influenza pozitiflik durumuna etkili olduğu düşünülen yaş, cinsiyet, baş ağrısı, DM varlığı, semptom süresi, beyaz küre ve univaritae analizde de anlamlı saptanan kreatin kinaz multivariate analize alınarak lojistik regresyon modellemelerine dahil edilmiştir. **Yapılan değerlendirme sonucunda yaş, DM varlığı, baş ağrısı ve CK yüksekliği ile influenza pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmış olup cinsiyet, WBC ve semptom süresi ile influenza gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 8).**

Tablo 7. İnfluenza pozitif ve negatif hastaların değerlendirilmesi

	İnfluenza (+) n=37	İnfluenza (-) n=75	P değeri
Yaş	69,0 (57,5-80,0)	68,0 (58,0-78,8)	0,933
Erkek	26 (%70,2)	46 (%61,3)	0,353
Kadın	11(%29,7)	29(%38,7)	
BMI	26 (22,5-31,0)	26 (22-32)	0,938
Sigara kullanımı	6 (%16,2)	8 (%57,1) (%10,6)	0,520
Öksürük	32 (%86,4)	64 (%85,3)	0,870
Nefes darlığı	31 (%83,7)	62 (%82,6)	0,882
Halsizlik	30 (%81,0)	55 (%73,3)	0,367
Ateş	24 (%64,8)	39 (%52)	0,367
Boğaz ağrısı	16 (%43,2)	28 (%37,3)	0,547
Miyalji	13 (%35,1)	22 (%29,3)	0,533
Baş ağrısı	12 (%32,4)	35 (%46,6)	0,151
Semptom süresi	4 (3,0-5,5)	5 (3-6)	0,065
Komorbid hastalık	32 (%86,4)	72 (%96)	0,076
Kardiyovasküler hastalık	25 (%67,5)	44 (%58,6)	0,362
DM	13 (%35,1)	16 (%21,3)	0,117
KOAH	13 (%35,1)	21 (%28)	0,440
Solid organ malignitesi	8 (%21,6)	14 (%18,6)	0,711
Astım	6 (%16,2)	12 (%16)	0,977
Hematolojik malignite	2 (%5,4)	9 (%12)	0,270
Nörolojik hastalık	0	5 (%6,6)	-
Böbrek yetmezliği	0	4 (%5,3)	-
Kreatinin	1,06 (0,49-3,08) mg/dL	0,94 (0,69-1,4) mg/dL	0,115
WBC	7.752 (5.918-11.694) x10.e3/uL	9.900 (6.314-14.248) x10.e3/uL	0,154
Nötrofil	6.200 (4.301-9.137) x10.e3/uL	7.573 (4.055-11.200) x10.e3/uL	0,252
Lenfosit	840 (473-1.845) x10.e3/uL	1.200 (564-1.746) x10.e3/uL	0,221
CK*	210 (66,7-344,2) U/L	67,5 (41,0-123,2) U/L	0,002
ALT	24 (14,5-34,0) U/L	16 (11-21) U/L	0,002
AST	32 (20-51) U/L	20 (16-27) U/L	0,001
CRP**	70,5 (27,7-143) mg/L	74 (26,5-163) mg/L	0,919
Bu sezon aşı uygulananlar	9 (%24,3)	19 (%25,3)	0,908
Bir önceki sezon aşı uygulananlar	12 (%32,4)	20 (%26,6)	0,525
Antiviral kullanımı	15 (%40,5)	22 (%29,3)	0,236
Antibiyotik kullanımı	37 (%100)	68 (%90,6)	0,055
Pnömoni	19 (%51,3)	47 (%62,6)	0,252
Mekanik ventilasyon	14 (%37,8)	17 (%22,6)	0,091
Yoğun bakım yatışı	9 (%24,3)	11 (%14,6)	0,209
Eksitus	4 (%10,8)	5 (%6,6)	0,448

*80 hastada değerlendirilmiştir

**59 hastada değerlendirilmiştir

Tablo 8. Lojistik regresyon modellemelerinde influenza pozitiflik durumuna etkili olduğu düşünülen parametrelerin değerlendirilmesi

	Wald	P value	OR (95% CI)
Yaş	9,807	0,002	1,1 (1,04-1,2)
Cinsiyet	0,18	0,8	0,9 (0,2-3,9)
DM	8,154	0,004	10,2 (2-50)
Baş ağrısı	6,887	0,009	0,075 (0,011-0,5)
WBC	1,806	0,1	1 (1-1)
CK	12,805	<0,001	1,007 (1,003-1,010)
Semptom süresi	0,721	0,3	0,8 (0,56-1,258)

Hosmer-Lemeshow testi ile modelin fitliği test edilmiştir.

4.6. İnfluenza Alt Tipleri Arasındaki Farklılıkların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda 37 hastada influenza pozitifliği saptanmış olup, bu pozitif hastaların alt tiplerine bakıldığında 22 hastada H3N2, 12 hastada H1N1, 2 hastada alt tip saptanmamış influenza A ve 1 hastada da influenza B/Yamagata saptanmıştır. Vaka sayısı çok az olması nedeniyle influenza B ve alt tip saptanmayan influenza A olguları değerlendirmeye alınamamış sadece H1N1 ve H3N2 olguları arasındaki demografik özellikler, klinik ve laboratuvar bulguları, komorbid hastalıklar, aşı durumları, antibiyotik ve antiviral kullanımı, pnömoni durumları, mekanik ventilasyon, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite sonuçları karşılaştırılmıştır. Tüm bulgular tablo 9’de gösterilmiş olup **sadece boğaz ağrısının H1N1 olgularında istatistiksel olarak daha fazla görülmesi dışında (p:0,025)** diğer bulgularda H1N1 ve H3N2 olguları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 9. İnfluenza Alt Tipleri Arasındaki Farklılıkların Değerlendirilmesi

	H1N1(n:12)	H3N2(n:22)	P değeri
Yaş	70 (58,25-79,75)	66 (53,75-80)	0,901
Erkek	3 (%25)	7 (%31,8)	0,674
Kadın	9(%75)	15(%68,2)	
Ateş	9 (%75)	12 (%54,5)	0,233
Halsizlik	10 (%83,3)	18 (%81,8)	0,912
Miyalji	3 (%25)	8 (%36,4)	0,494
Baş ağrısı	2 (%16,7)	9 (%40,9)	0,136
Öksürük	12 (%100)	19 (%86,4)	0,096
Boğaz ağrısı	8 (%66,7)	6 (%27,3)	0,025
Nefes darlığı	11 (%91,7)	18 (%81,8)	0,421
Semptom süresi	4 (3-4)	3,5 (3-6)	0,711
Komorbid hastalık	11 (%91,7)	18 (%81,8)	0,421
Astım	3 (%25)	3 (%13,6)	0,414
DM	4 (%33,3)	8 (%36,4)	0,859
Solid tümör	4 (%33,3)	4 (%18,2)	0,327
KVH	8 (%66,7)	14 (%63,6)	0,859
Hematolojik malignite	0	1 (%4,5)	0,346
KOAH	4 (%33,3)	8 (%36,4)	0,859
Kreatinin	1,04 (0,80-1,48) mg/dL	1,06 (0,91-1,32) mg/dL	0,885
WBC	6.919 (3.695-10.915) x10.e3/uL	8.094 (5.999-13.186) x10.e3/uL	0,506
Nötrofil	4.822 (2.773-7.774) x10.e3/uL	6.646 (4.674-10.811) x10.e3/uL	0,525
Lenfosit	673 (326-885) x10.e3/uL	930 (550-1.910) x10.e3/uL	0,179
ALT	24,5 (14,5-36) U/L	23 (14,75-31,25) U/L	0,763
AST	38,5 (19,25-57,75) U/L	31,5 (21,5-45) U/L	0,683
CRP	135 (65-218) mg/L	64,5 (23,50-105) mg/L	0,255
Bu sezon aşı	3 (%25)	5 (%22,7)	0,882
Bir önceki sezon aşı	6 (%50)	5 (%22,7)	0,104
Antiviral	5 (%41,7)	7 (%31,8)	0,566
Antibiyotik	12 (%100)	22 (%100)	
Pnömoni	6 (%50)	11 (%50)	1,000
Mekanik ventilasyon	5 (%41,7)	8 (%36,4)	0,761
Yoğun bakım yatışı	3 (%25)	5 (%22,7)	0,882
Eksitus	1 (%8,3)	3 (%13,6)	0,638

4.7. İnfluenza Pozitif Hastalarda Pnömoni için Risk Faktörlerinin

Değerlendirilmesi

İnfluenza pozitif hasta grubunda pnömonisi olan ve olmayanlar demografik özellikler, klinik ve laboratuvar bulguları, komorbid hastalıklar, aşı ve sigara öyküsü, antibiyotik ve antiviral kullanımı, mekanik ventilasyon, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite açısından karşılaştırılmış olup tüm bulgular Tablo 10'da verilmiştir.

Pnömonisi olan hastaların %10,5(n:2)'i, pnömonisi olmayan hastaların ise %38,8(n:7) bu sezon aşısını yaptırmış olup aşı ile pnömoni gelişiminin azalması arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı saptanmıştır (p:0,04). Bir önceki sezon aşı durumları değerlendirildiğinde ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır (p:0,414).

Tablo 10. İnfluenza pozitif hastalarda pnömonisi olan ve olmayan hastaların değerlendirilmesi

	Pnömoni pozitif n:19	Pnömoni negatif n:18	P değeri
Yaş	73 (62,0-81,0)	68 (%48,5-74,7)	0,110
Erkek	13 (%68,4)	13 (%72,2)	0,800
Kadın	6(%31,6)	5(%27,8)	
BMI	26 (22-29)	26 (%22,7-33,5)	0,103
Sigara	3 (%15,7)	3 (%16,6)	0,673
Ateş	13 (%68,4)	11 (%61,1)	0,642
Halsizlik	16 (%84,2)	14 (%77,7)	0,618
Miyalji	7 (%36,8)	6 (%33,3)	0,823
Öksürük	18 (%94,7)	14 (%77,7)	0,132
Boğaz ağrısı	6 (%31,5)	10 (%55,5)	0,141
Baş ağrısı	5 (%26,3)	7 (%38,8)	0,414
Nefes darlığı	17 (%89,4)	14 (%77,7)	0,335
Semptom süresi	4 (3-6)	4 (3-5,25)	0,378
Komorbid hastalık	16 (%84,2)	16 (%88,8)	0,676
Astım	4 (%21,0)	2 (%11,1)	0,408
DM	6 (%31,5)	7 (%38,8)	0,642
Solid organ malignitesi	4 (%21,0)	4 (%22,2)	0,931
KVH	12 (%63,1)	13 (%72,2)	0,556
KOAH	5 (%26,3)	8 (%44,4)	0,248
Kreatinin	1,05 (0,85-1,4) mg/dL	1,06 (0,95-1,29) mg/dL	0,988
WBC	7.680 (5.314-9.618) x10.e3/uL	9.150 (6.967-13.188) x10.e3/uL	0,488
Nötrofil	6.145 (3.736-7.795) x10.e3/uL	6.900 (4.970-10.924) x10.e3/uL	0,546
Lenfosit	674 (446-1003) x10.e3/uL	905 (483-1.910) x10.e3/uL	0,267
CK*	208 (66,5-325) U/L	210 (66,7-502) U/L	0,907
ALT	22 (12-30) U/L	27 (17,5-37,2) U/L	0,089
AST	32 (18-51) U/L	29,5 (24,5-47,2) U/L	0,627
CRP**	95 (50-195) mg/L	57 (22-97,5) mg/L	0,057
Bu sezon aşı	2 (%10,5)	7 (%38,8)	0,04
Bir önceki sezon aşı	5 (%26,3)	7 (%38,8)	0,414
H1N1	6 (%31,5)	6 (%33,3)	0,909
H3N2	11 (%57,8)	11 (%61,1)	0,842
Antiviral kullanımı	10 (%52,6)	5 (%27,7)	0,124
Antibiyotik kullanımı	19 (%100)	18 (%100)	
Mekanik ventilasyon	7 (%36,8)	7 (%38,8)	0,898
Yoğun bakım yatış	5 (%26,3)	4 (%22,2)	0,772
Eksitus	3 (%15,7)	1 (%5,5)	0,316

*24 hastada bakılmıştır

**22 hastada bakılmıştır

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İnfluenza ülkemizde ve dünyada her yıl milyonlarca insanı etkilemekte, bilinenden çok daha fazla sayıda hastane yatışına ve ölümlere neden olmaktadır. Özellikle risk grubundaki hastalarda hastane veya yoğun bakım yatışı, pnömoni gelişimi ve mortalite gibi ciddi sonuçlarla seyredebilmektedir. İnfluenza aşılması enfeksiyonları ve hastalık ilişkili komplikasyonları önlemenin en etkili yolu olması nedeniyle önemlidir. İnfluenza virusunun ayrıca sık antijenik değişikliğe uğrama özelliği vardır ve bu özelliği ile epidemi ve pandemilere yol açabilmektedir. Virüs sahip olduğu bu özellikler ve açabileceği ciddi sonuçlar nedeniyle dünyada ve Türkiye’de sürveyans programları ile takip edilmektedir. Çalışmamızda influenza benzeri hastalık semptomları ile hastane yatışı gerektiren toplum kökenli hastalarda influenza sürveyans sonuçları değerlendirilmiş ayrıca influenza hastalarının ve farklı influenza alt tipindeki hasta özelliklerinin değerlendirilmesi, influenza pozitifliği olan hastalarda pnömoni gelişimi için risk faktörlerinin ve influenza benzeri hastalık bulguları ile yatışı yapılan hastalarda yoğun bakım risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

İnfluenza sezonu genellikle Kuzey Yarımküre’nin ılıman bölgelerinde kış aylarında görülür ancak influenza mevsiminin başlangıcı ve süresi ülkelere ve yıllara göre değişmektedir. 2015-2016 sezonunda çoğu ülke normalde beklenen zamanlarda influenza aktivitesi yaşamıştır. Bu sezonda influenza A(H1N1)pdm09 virusları Ekim 2015’ten Temmuz 2016’ya kadar baskındır. Temmuz ayından sonra influenza A(H3N2) baskınlığı ağustos sonunda Güney Amerikada’ki ılıman ülkelerde, Okyanusya ve Güney Afrika’da gerçekleşen influenza aktivitesine bağlı

görülmüştür(113). 2015-2016 influenza mevsiminde ülkemizde baskın olan influenza tipi de influenza A(H1N1)'dir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (THSK) verilerine göre ülkemizde influenza aktivitesi 42.haftada başlamış, 2. haftada en yüksek düzeye ulaşmış ve 18. haftada sona ermiştir. 7.haftadan sonra influenza A aktivitesi azalmış, influenza B aktivitesi daha belirgin olarak devam etmiştir(114). Çalışmamızda ise 2015-2016 influenza sezonunda, Dünya'da ve Türkiye'dekine benzer şekilde baskın olan influenza tipi influenza A(H1N1) olmuştur. İlk pozitif olgumuz 51. haftada son pozitif olgumuz ise 8. Haftada saptanmıştır. Örnek gönderilen hastalarımızın %31,5(n:23)'inde influenza pozitifliği saptanmış ve influenza pozitif olanların alt tipleri ise %52,1(n:12)'inde H1N1, %39,1(n:9)'inde H3N2 ve %8,6(n:2)'sında alt tipi saptanmamış influenza A şeklindedir. Çalışma hastalarının hiçbirinde influenza B saptanmamıştır. Ayrıca bu sezon gönderilen örneklerde influenza C de çalışılmış olup hiçbir hastamızda influenza C pozitifliği görülmemiştir.

2016-2017 influenza aktivitesi ise, başlama ve pik dönemi normalden erken gerçekleşen Avrupa ve Doğu Asya dışındaki çoğu bölgede beklenen şekilde olmuştur. Ekim 2016 ile Ekim 2017 yılları arasında, birkaç istisna dışında Kuzey ve Güney Yarımküre'nin neredeyse tamamında influenza A(H3N2) virusu baskın saptanmıştır. İnfluenza A(H1N1)pdm09 tespitleri Batı Asya, Orta Amerika ve Karayipler, Güney ve Güneydoğu Asya ve Orta Afrika'daki bazı ülkelerde influenza A viruslarının daha büyük bir bölümünü oluşturmuştur (115). 2016-2017 influenza mevsiminde ülkemizde baskın olan influenza tipi de dünya ile benzer şekilde influenza A(H3N2)'dir. THSK verilerine göre ülkemizde influenza

aktivitesi 43. haftada başlamış, 1. haftada en yüksek düzeye ulaşmış ve 23. haftada sona ermiştir. 6. haftadan sonra influenza A(H3N2) aktivitesi azalmış, influenza B aktivitesi daha belirgin olarak devam etmiştir(105). Çalışmamızda ise 2016-2017 influenza sezonunda, Dünya’da ve Türkiye’dekine benzer şekilde baskın olan influenza tipi influenza A(H3N2) olmuştur. İlk pozitif olgumuz 51. haftada son pozitif olgumuz ise 9. haftada saptanmıştır. Örnek gönderilen hastalarımızın %35,8(n:14)’inde influenza pozitifliği saptanmış ve influenza pozitif olanların alt tipleri ise %92,8(n:13)’inde influenza A(H3N2), %7,1(n:1)’inde influenza B/Yamagata şeklindedir. Çalışma hastalarının hiçbirinde influenza A(H1N1) saptanmamıştır. Bu sezon gönderilen örneklerde geçen sezonun aksine influenza C çalışılmadığı için bu virüs hakkında değerlendirme yapılamamıştır. 2015-2017 influenza sezonundaki çalışma sonuçlarımız Türkiye ve Dünya’daki sürveyans verileri ile uyumlu olup 2015-2016 sezonunda influenza A(H1N1), 2016-2017 sezonunda ise influenza A(H3N2) virüsü baskın olan influenza tipleri olarak saptanmıştır.

İnfluenza dışı viral solunum yolu virüsleri de hastalarda influenza benzeri hastalık kliniğine ve hastane yatışlarına neden olabilmektedir. Bazı sürveyans programları bu nedenlerle influenza dışı solunum yolu virüslerini de tarama kapsamına almaktadır. Çalışmamızda 2015-2016’da influenza benzeri hastalık bulgularıyla örnek gönderilen hastalardaki influenza pozitifliğimiz %31,5, 2016-2017’de influenza pozitifliğimiz %35,8’dir. Çalışma kapsamında 2015-2016 yıllarında sadece influenza, 2016-2017 yıllarında ise influenzaya ilave olarak RSV de çalışılmış olup sadece 1(%2,5) hastada RSV-A saptanmış fakat diğer solunum

yolu virüsleri çalışılmadığı için değerlendirme yapılamamıştır. THSK 2015-2016 sezonu sentinel GBH/ILI sürveyans sonuçlarına bakıldığında ise toplam 2584 numune çalışılmış olup influenza pozitiflik oranı %31, diğer solunum yolu virüslerinin pozitiflik oranı %8,7'dir. Bu virüsler arasında ise sıklık sırasına göre rhinovirus, coronavirus, parainfluenza, RSV, adenovirus ve human bocavirusun olduğu görülmüştür. Yine aynı yıllarda yapılan sentinel/non-sentinel sürveyans sonuçlarında ise toplam 21.736 numune çalışılmış olup influenza pozitiflik oranı %45,3, diğer solunum yolu virüslerinin pozitiflik oranı %12'dir. Bu virüsler ise sırasıyla RSV, rhinovirus, coronavirus, human-metapneumovirus, adenovirus, parainfluenza ve enterovirus şeklinde saptanmıştır(114). THSK 2016-2017 sezonu sentinel SARI sürveyans sonuçlarına bakıldığında ise toplam 1870 numune çalışılmış olup influenza pozitiflik oranı %11,6, diğer solunum yolu virüslerinde ise %44,2 gibi yüksek oranlar saptanmış ve bunların sırasıyla RSV, rhinovirus, parainfluenza, coronavirus, human-metapneumovirus, adenovirus, human bocavirus, enterovirus ve parechovirus olduğu görülmüştür.(124). Çalışmamızda her 2 sezon birlikte değerlendirildiğinde influenza pozitiflik oranımız %33'tür. 2016-2017 yılında influenza dışında RSV de çalışılmış diğer solunum yolu viral etkenleri ise çalışma kısıtlılığı nedeniyle çalışılamamıştır fakat influenza dışı solunum yolu virüslerinin de benzer klinik bulgularla seyrettiği göz önüne alınırsa ILI ve SARI sürveyansında diğer solunum yolu virüslerinin de çalışılması hastaların değerlendirilmesinde önemli katkılar sağlayacaktır.

Influenza sürveyansında ILI, ARI ve SARI gibi farklı vaka tanımları kullanılmaktadır. Bu vaka tanımları arasında sürveyans yapılan bölgeye göre farklılıklar mevcuttur. DSÖ'nün vaka tanımında şikayetlerin son 10 gün içerisinde

başlaması gibi süre sınırlaması mevcutken, ECDC ve T.C.Sağlık Bakanlığı vaka tanımlamalarında sadece semptomların ani başlamış olması vurgulanmakta, CDC tanımında ise süre sınırlaması bulunmamaktadır. DSÖ, CDC ve T.C.Sağlık Bakanlığı ILI vaka tanımında ateşin mutlaka olması gerekliliği varken ECDC tanımlarında ateş şartı aranmamaktadır. Çalışmamızda ise ILI vaka tanımında ECDC kriterleri kullanıldığı için hastalarda ateş şartı aranmamıştır. Ateş yanıtı çıkaramayacak yaşlı hastaların ve ateş yanıtını baskılayacak ilaç kullananların fazla sayıda olduğu da göz önüne alınırsa ECDC tanımını kullanmanın diğer vaka tanımlarını kullanmaya kıyasla çok daha fazla hasta yakalatabileceğini düşününmekteyiz. Ayrıca semptomatik grip hastalarının çoğu hafif hastalık bulgularına sahiptir ve bu nedenle tıbbi yardım almamaktadır(125). Laboratuvar test oranları ise hastalığın ciddiyeti ile artmaktadır. Tıbbi kayıtlara ve/veya laboratuvar testlerine dayanan çalışmalar bu nedenle toplumdaki (ILI) yükünün çoğunu yakalayamaz(126) ve daha geniş bir popülasyona aktarılabilen bir öngörü sağlayamayabilir.

İnfluenzada tipik klinik tablo ani başlayan ateş, baş ağrısı, kas ağrısı ve yorgunluk ile karakterizedir. Beraberinde boğaz ağrısı, kuru öksürük ve burun akıntısı eşlik edebilir. Ancak klinik tablo ateşsiz, soğuk algınlığı benzeri bir solunum yolu enfeksiyonundan solunumsal belirtilerin görülmediği sistemik bir hastalık tablosuna kadar değişkenlik gösterebilir. Özellikle yaşlılarda tipik solunumsal belirtiler olmadan halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, baş dönmesi gibi genel belirtiler şeklinde görülebilmektedir(45). Çalışmamızda influenza pozitif hastalardaki semptomlar değerlendirildiğinde sıklık sırasına göre öksürük(%86,4), nefes darlığı(%83,7), halsizlik(%81), ateş(%64,8), boğaz ağrısı(%43,2),

miyalji(%35,1) ve baş ağrısı(%32,4) şeklinde olduğu görülmüştür. İnfluenza pozitif ve negatif hastalar klinik bulgular açısından karşılaştırılmış fakat baş ağrısı dışındaki diğer bulgularda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Baş ağrısının ise influenza saptanmayan grupta daha sık görüldüğü gözlenmiştir. Wansaula ve arkadaşları tarafından SARI vakalarının değerlendirildiği bir çalışmada, çalışmamızdakine benzer şekilde semptomlar sırasıyla öksürük (%90), nefes darlığı (%77), ateş (%72) ve halsizlik (%33) şeklinde saptanmış, influenza pozitifliği olan grupta da aynı bulguların benzer sıklıkta görüldüğü rapor edilmiş fakat hiçbir semptom influenza açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(127). Yee ve arkadaşlarının çalışması ile Loubet ve arkadaşlarının çalışmasında ise ateş ve öksürük influenza pozitif olanlarda belirgin derecede yüksek saptanmıştır(128, 129). Fu ve arkadaşlarının ayaktan takip edilen ILI hastalarını değerlendirdikleri çalışmalarında ise influenza pozitif hastalarda ateş, öksürük, burun akıntısı, baş ağrısı ve halsizliğin influenza saptanmayan yada diğer viral etken saptanan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha fazla görüldüğü saptanmıştır(130). Aysert Yıldız'ın yaptığı tez çalışmasında ise influenza pozitif hastalarda ateş ve nefes darlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(131). Yukarıda açıklandığı gibi bazı çalışmalarda influenza pozitifliğinde ateş semptomu vurgulanmakta olmasına rağmen semptomlarda farklılıklar görülebilmektedir. Bizim çalışma sonucumuzda influenza saptanan hastalarda saptanmayanlara göre baş ağrısının daha az görülmesi dışındaki semptomlarda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ve influenza pozitifliğini öngörmede tek başına klinik semptomların değerlendirilmesinin yeterli olmayacağı düşünülmektedir.

İnfluenza olgularında hastaların laboratuvar bulgularında değişiklikler saptanabilmektedir. Genellikle normal veya normalden hafif düşük lökosit sayısı, trombositopeni ile serum aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, kreatin kinaz ve kreatinin düzeylerinde yükselmeler görülebilmektedir. İnfluenza komplikasyonlarından birisi olan rabdomiyoliz kas dokusunun parçalanması ile ilişkili olarak CK, aldolaz, laktat dehidrogenaz, ALT ve AST'nin kana salınımına neden olarak bu değerlerin yükselmesine yol açabilir ve virüslerle ilişkili rabdomiyolizin en yaygın nedeni influenzadır(132). Bizim çalışmamızda influenza saptanan ve saptanmayan hastalar arasındaki laboratuvar bulguları karşılaştırılmış olup CRP, kreatinin, WBC, nötrofil ve lenfosit sayıları arasında anlamlı farklılık saptanmamış fakat CK, AST ve ALT düzeyleri influenza pozitif hastalarda daha yüksek bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Güner ve arkadaşlarının influenza pozitif ve negatif hastaları değerlendirdikleri bir çalışmada influenza pozitif grupta kreatin kinaz, AST ve d-dimer yüksekliğinin ayrıca bu grupta lökopeni ve lenfopeninin anlamlı olduğu görülmüş(133), Wie ve arkadaşlarının H3N2 ve influenza B hastalarını kapsayan çalışmasında ise influenza B'li hastalarda ilk başvuruda hastalarda lökopeni veya trombositopeni görülme sıklığının influenza A (H3N2)'ya göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüş(134), Civelek-Eser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada influenza pozitif grupta AST/ALT düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş(135), Yılmaz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada influenza pozitif olgularda monosit değerlerinin anlamlı oranda düşük saptanması dışında diğer laboratuvar bulgularında anlamlı farklılık saptanmamış(136), Shlomei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise influenza pozitif hastalar arasında kreatin

kinaz düzeylerinde hafif bir yükseliş olması dışında diğer laboratuvar bulguları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır(137). Perez-Padilla ve arkadaşlarının influenza pozitif saptanan ve aynı zamanda pnömonisi de olan 18 hastanın değerlendirilmesinde ise hastaların %62'sinde CK düzeyleri >240 U/L, hastaların tümünde LDH >350 U/L gibi yüksek düzeylerde saptanmış ve hastaların %61'inde lenfopeni ($<1000/\text{mm}^3$) olduğu görülmüştür(138). Çalışmamızda influenza olgularında AST, ALT ve CK, yüksekliğinin diğer ILI etkenlerinden ayırt ettirmede önemli olduğu saptanmış, CRP değerlerinin ise influenzayı öngörmeye anlamlı olmadığı görülmüştür ve influenza tanısında klinik bulgularla birlikte laboratuvar bulgularının da değerlendirilmesinin influenza teşhisi konmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

İnfluenza gelişiminde risk faktörleri açısından yaş ve komorbid hastalıkların ilişkisini değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise IBH bulguları ile başvurup yatış gereksinimi olan hastalar influenza pozitif ve negatif grup olarak risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır. İnfluenza pozitif saptanan 37 hastanın %59,4'ü 65 yaş ve üzerindedir ve %86,4'üne komorbid hastalık eşlik etmektedir. Eşlik eden komorbid hastalıklar sıklık sırasına göre KVVH, DM ve KOAH, astım, solid organ malignitesi ve hematolojik malignite şeklindedir. Çalışmamızda univariate analizde influenza saptanan ve saptanmayan hasta grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış fakat influenza pozitiflik durumuna etkili olduğu düşünülen parametrelerden yaş ve DM multivariate analize alınarak lojistik regresyon ile değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda hastalarda DM olmasının, olmayanlara göre influenza saptanma riskini 10,2 kat, ileri yaşın ise riski 1,1 kat artırdığı saptanmıştır. Drăgănescu ve

arkadaşlarının yatış gerektiren ILI olgularını değerlendirdikleri çalışmalarında en yüksek influenza pozitiflik oranı 65 yaş üzeri hastalarda saptanmıştır fakat negatif hastalarla karşılaştırıldığında yaş açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Erişkin hastaların %36,4'ünün ve 65 yaş üzeri hastaların %92,5'inin başlıca kardiyovasküler ve DM olmak üzere en az 1 komorbid hastalığı olduğu görülmüştür. 18-65 yaş grubu arasında komorbidite varlığı ve influenza pozitifliği arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış fakat 65 yaş üzeri hastalarda komorbidite varlığında influenza pozitifliği anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur(139). Fu ve arkadaşlarının ILI bulguları ile başvuran ayaktan hastaları değerlendirdikleri çocukları da kapsayan çalışmalarında ise influenza pozitif grupta yaş ortalamasının anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür(130). Civelek-Eser ve arkadaşlarının takip ettikleri SARI olguları arasında ise KOAH varlığı influenza pozitif grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır(135). Loubet ve arkadaşlarının yatış gerektiren influenza olgularını değerlendirdikleri çalışmalarında ise tüm hastaların %56'sı 65 yaş ve üzerinde saptanmıştır, %82'sinin altta yatan bir kronik hastalığının olduğu görülmüştür ve eşlik eden kronik hastalıklar sıklık sırasına göre kronik solunum yolu hastalıkları, kronik kalp hastalıkları, DM, kronik böbrek yetmezliği ve immünsupresyon şeklindedir(129). Çalışmamızda ILI pozitif hastalarda DM olmasının, olmayanlara göre influenza saptanma riskini 10,2 kat artırdığı saptanmış olup, bu grup hastalarda DM gibi komorbid hastalığı olanların daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

İnfluenza virus alt tipleri ile enfekte hastalar arasındaki yaş dağılımı, klinik bulgular ve hasta sonuçlarını karşılaştıran çalışmalar farklı sonuçlar ortaya

koymaktadır. Bizim çalışmamızda influenza B sadece 1 hastada görüldüğü için değerlendirmeye alınamamış olup sadece H1N1 ve H3N2 influenza virüs alt tipleri arasındaki bulgular karşılaştırılmıştır. Boğaz ağrısının H1N1 grubunda anlamlı olarak daha sık görülmesi dışında hiçbir bulguda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Mosnier ve arkadaşlarının 14.423 influenza vakasını değerlendirdikleri çalışmalarında influenza virus tipleri ve alt tipleri arasında belirti ve semptomların dağılımında küçük farklılıklar saptamışlardır. 0-4 yaşları arasındaki hastalarla karşılaştırıldığında, 5-14 yaşları arasındakilerde B tipi virüslere yakalanma olasılığı daha yüksek saptanmış ve epidemik dönemde tanı alan erkek cinsiyetteki influenza hastalarının tip B virüslerle enfekte olma olasılığının daha düşük olduğu görülmüştür(140). Bir çok çalışma influenzanın klinik özelliklerinin neden olan virüs tipine bağlı değişip değişmediğini araştırmış ve çoğu durumda hiçbir fark gözlenmemiştir. Bununla birlikte subjektif semptomlarını bildirebilecek yaşta olan çocuklar arasında influenza B’de miyalji insidansının daha yüksek olduğu tutarlı bir şekilde bildirilmektedir(37). Kaji ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise influenza B’de gastrointestinal semptomların daha sık görüldüğü; miyalji, ateş, baş ağrısı, halsizlik ve boğaz ağrısı gibi diğer semptomların influenza A H3N2, A H1N1 ve B enfeksiyonlarında benzer şekilde olduğu gösterilmiştir(38). Wie ve arkadaşlarının H3N2 ve influenza B hastalarını kapsayan toplam 850 hastayı içeren çalışmasında ise; influenza A (H3N2) hastalarında yaş, kardiyovasküler hastalık, diyabet, hipertansiyon sıklığı anlamlı derecede yüksektir ve influenza A hastalarında hastanede yatış oranının ve hastanede kalış süresinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca influenza A hastalarında erkeklerin kadınlara

oranı ve yaşlı grupta olmanın anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür(134). İshigiro ve arkadaşlarının 3 farklı influenza virus tipiyle enfekte ve pnömonisi olan hastaların özelliklerini değerlendirdikleri çalışmada ise H1N1 virüsüne bağlı pnömoni gelişen hastaların genç olma eğiliminde oldukları saptanmış. Primer viral pnömoni sıklığının, virüs alt tipleri arasında farklılık gösterdiği ve H1N1’de (% 80), H3N2’de (% 26,5) ve influenza B’de (% 31) olduğu görülmüştür. 3 pnömoni alt tipi arasında şiddet ve mortalite açısından fark saptanmamıştır(141). Irving ve arkadaşlarının değerlendirdikleri çalışmada ise influenza A enfeksiyonu olan yetişkinlerin, influenza B enfeksiyonu olanlara kıyasla yüksek riskli bir tıbbi duruma sahip olma olasılıklarının daha yüksek olduğu görülmüştür(39). Bizim çalışmamızda influenza B çok az sayıda olması nedeniyle karşılaştırma yapılamamış fakat H1N1 grubunda H3N2’ye göre daha sık boğaz ağrısı semptomunun görülmesi dışında belirgin farklılık saptanmamıştır ve bu durumun karşılaştırılan hasta gruplarının küçük olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bulguların hiçbirinin influenza alt tipinin tahmininde kesin sonuçlara yol açmaması dolayısıyla alt tip tayini için moleküler ve mikrobiyolojik tetkiklerle doğrulama gerekmektedir.

Ciddi influenza, çoğu durumda hastane yatışını veya bazı durumlarda yoğun bakım ünitesinde tedaviyi gerektirmektedir. Çalışmamızdaki hastaların tümünde hastane yatışı olduğu için ciddi influenza kategorisinde değerlendirilmişlerdir. Özellikle yaşlılar, bebekler ve kronik hastalıkları olan hastalarda altta yatan hastalık alevlenmesi, pnömoni gelişimi ve organ fonksiyon bozukluğu gibi komplikasyonlar daha sık eşlik edebileceği için bu grup hastalarda ciddi influenza riskinin yüksek olduğu bilinmektedir(142). Çalışmamızdaki IBH bulgularına

sahip hastaların 68(%60,7)'i 65 yaş ve üzerinde, 44(%39,2)'ü ise 18-64 yaş grubu arasındadır. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların %70,9'u, yoğun bakım yatışı olan hastaların %80'i ve ölen hastaların %66,6'sı 65 yaş ve üzerindedir. Hastaların %92,8'ine komorbid hastalık eşlik etmektedir ve eşlik eden komorbid hastalıklar sıklık sırasına göre KVVH, KOAH, DM, solid organ malignitesi, astım, hematolojik malignite, nörolojik hastalık ve böbrek yetmezliği şeklindedir. Yoğun bakım yatışı olan hastaların da hepsinde eşlik eden komorbid hastalık bulunmaktadır ve sıklık sırasına göre KVVH, KOAH, DM, böbrek yetmezliği-astım ve malignite şeklindedir. Tüm hastaların %17,8'inin yoğun bakım yatışı olmuştur ve mortalite oranımız %8'dir. Yoğun bakım yatışı olan hastalardaki mortalite oranımız ise %20'dir. İnfluenza pozitif 37 hastanın ise %24,3'ünün yoğun bakım yatışı olmuş ve influenza pozitif hastalardaki mortalite oranımız %10,8'dir. İnfluenza pozitif olup yoğun bakıma yatan hastalardaki mortalite oranımız ise %11,1'dir. İnfluenza pozitif olan ve influenza pozitif olup yoğun bakım yatışı olan hasta sayımızın az olması nedeniyle influenza pozitiflerde yoğun bakım yatışı açısından risk faktörleri karşılaştırılamamış fakat ILI bulgularına sahip tüm hastalardaki yoğun bakım yatışı ile ilişkili faktörler değerlendirilmiştir. Değerlendirmelerimizin sonucunda ILI semptomları ile başvurup yatışı olan hastaların ileri yaş grubunda olması, hastalara malignitenin eşlik etmeyip DM, KVVH ve KOAH eşlik ediyor olması ve kreatinin değerlerinin yüksek olmasının yoğun bakıma yatış riskini artırdığı saptanmıştır. Tanrıöver ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ILI semptomlarıyla başvuran hastalarda influenza virus varlığından bağımsız olarak yaşlı hastalarda daha kötü seyir görülmüştür. Çalışmadaki hasta popülasyonunun yüksek kronik hastalık yüküne sahip olduğu

görülmüştür. Eşlik eden komorbid hastalık sıklığı çalışmamızdakine benzer şekilde KVH ve takiben kronik obstruktif akciğer hastalığı şeklindedir. Yapılan bu çalışmada 65 yaşın üzerindeki hastaların yarısı yoğun bakım ünitesine yatırılırken, üçte birinin mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuş, dörtte birinde ise mortalite gelişmiştir(143). Suntur ve arkadaşlarının değerlendirdikleri çalışmada da ILI bulguları ile yatışı yapıp influenza pozitif saptanan hastalar arasında 65 yaş üstündekilerde mortalite anlamlı derecede yüksek saptanmıştır(144). Loubet ve arkadaşlarının yatış gerektiren influenza olgularını değerlendirdikleri bir çalışmada ise tüm hastaların %15'inin yoğun bakım ihtiyacı olmuştur ve mortalite oranları %4 olarak saptanmıştır. Yoğun bakım yatışı için risk faktörleri ise aşılanmamış olma, başvuru öncesi oseltamivir tedavisi uygulanmamış olması, önceden var olan kronik solunum yolu hastalıkları ve mevcut sigara kullanımı olarak değerlendirilmiştir(129). Beumer ve arkadaşlarının influenza pozitif hastalarda yoğun bakım yatışı ve mortalite ilişkili faktörleri değerlendirdikleri çalışmada ise hastaların %22,6'sının yoğun bakım yatışı gerekmiştir. Hasta mortalitesi %9, yoğun bakıma yatan hastalardaki mortalite oranı ise %38 olarak saptanmıştır. Yaş ile yoğun bakım yatışı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çok değişkenli analiz sonucunda ise 50-65 yaş, OSAS, miyokard infarktüsü öyküsü, dispne ve influenza tip A, influenza hastalarında yoğun bakım yatışı için bağımsız risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir(145). Coleman ve arkadaşlarının influenza pozitif hastalarda yaptığı sistematik literatür taraması ve metaanalizde ise düşük gelirli ülkelerde gebeler, HIV/AIDS'i olanlar ve 5 yaş altı çocukların (daha büyük çocuklarla karşılaştırıldığında) hastane yatışı, yoğun bakım yatışı ve mortalite gibi ciddi sonuçlar açısından artmış riske sahip olduğu

görülmüştür. Diyabet, hematolojik hastalık, obezite veya karaciğer hastalığına sahip erişkinlerin çocuklara göre ciddi sonuçlara maruz kalma riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Astım için ise hastaneye yatış için bir risk faktörü olduğu ancak yoğun bakım yatışı ve mortalite gibi ciddi sonuçlar açısından risk faktörü olmadığı saptanmıştır(146). Van Kerkhove ve arkadaşları tarafından araştırılan 2009 H1N1 enfeksiyonu sonrası ciddi sonuçlar için risk faktörlerinin değerlendirildiği global bir analiz sonucunda ise hastaların medyan yaş değerlerinin hastalığın ciddiyeti ile arttığı görülmüştür. Hastaneye yatış riskinin en yüksek 5 yaş altı ve 5-14 yaş arasında, ölüm riskinin ise en yüksek 50-64 ve ≥ 65 yaş hasta grubunda olduğu ve hastalığın ciddiyetinin hastaların bir veya daha fazla kronik hastalığa sahip olmasıyla artış gösterdiği saptanmıştır ve bulgular morbid obezitenin YBÜ kabulü ve ölümcül sonuç için bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir(147). Arjantin'deki 332 ölümün gözden geçirildiği araştırmada ise, ölümcül sonuçlar için obezite ve önceden var olan akciğer hastalığı gibi komorbiditelerin yanı sıra gebelerde geç antiviral tedavi başlanmasının risk faktörü olduğu görülmüştür(148). Çalışmamızda ILI bulguları ile yatışı yapılan hastaların ileri yaş grubunda olması ve DM, KVH ve KOAH eşlik ediyor olmasının yoğun bakım yatış riskini artırdığı saptanmış olup ileri yaş ve komorbid hastalıklara sahip hastaların gelişebilecek komorbiditeler ve komplikasyonlar açısından yatırılarak yakın takip edilmesinin daha uygun olacağı düşünülmektedir.

Obezite küresel boyutta önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hem gelişmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkelerde her geçen gün artış göstermektedir. Bazı hastalıkların gelişiminde risk faktörü oluşturmaktadır ve obezitenin ILI gelişimi için risk faktörü olup olmadığı hala belirsizliğini korumaktadır.

Çalışmamızda ILI kriterlerine sahip hastaların en büyük oranını normal kilodaki hastalar oluşturmuştur ve ILI bulgularına sahip hastaların 35(%31,25)'inin obez, 41(%36,6)'inin ise normal kilolu olduğu görülmüştür. Obez hastaların 33(%94,2)'ünün eşlik eden komorbid hastalığı bulunmaktadır. Yoğun bakım yatışı olan hastaların ise 6(%30)'sı obezdir. Çalışmamızda BMI'i ile yoğun bakım yatış riskinde, influenza pozitiflik riskinde ve influenza pozitif saptanan hastalarda pnömoni gelişim riskinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Murphy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2010 yılında İngiliz nüfusunun dörtte birinin obez olduğu görülmüştür ve obez hastaların %12,8'inde ILI bulguları gelişmiştir. Her ne kadar bu çalışmada, İngiltere'de 2009 H1N1 salgını sırasında obezitenin ILI semptomları görülme olasılığını artırdığına dair bir kanıt bulunmamış olsa da(149), Cocoros ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yetişkinlerde hastanede yatan ILI olguları ve obezite arasında küçük ve orta derecede bir ilişki olduğu saptanmıştır(150). İnfluenza ile enfekte olmuş obez kişilerin normal kilolu olanlardan daha fazla oranda ciddi sonuçlarla (yoğun bakım yatışı ve mortalite) seyrettiğini gösteren çalışmalar da vardır(151, 152). Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mevsimsel influenza etkisinin obez kişilerde normal kilolulardan % 19 daha fazla görüldüğü saptanmıştır(152) ve 2009 influenza A(H1N1) salgınınında obez insanlarda influenza ile ilişkili ölüm riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür(153) Obezitenin ILI olgularını artırabileceğini gösteren çalışmalar olmasına rağmen bizim çalışmamızdaki ILI kriterlerine sahip hastaların en büyük oranını normal kilodaki hastalar oluşturmuştur ve BMI'i ile yoğun bakım yatış riski, influenza pozitiflik riski ve influenza pozitif saptanan hastalarda pnömoni gelişimi riskinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ve

mortalite ile sonuçlanan hastalarımızın hiçbirisi obez değildir. Literatürde influenza ile enfekte obez kişilerde mortalite oranlarının daha yüksek olduğu gösterilse de çalışmamızdaki olgularda mortalite sayısının çok az olması nedeni ile obezite ve mortalite ilişkisi tam olarak değerlendirilememiştir. Fakat obez kişilerin eşlik eden komorbid hastalıklarının da fazla olabileceği göz önüne alındığında mortalite açısından daha yüksek riske sahip olacağı beklenebilecek bir durum olarak düşünülmektedir.

Pnömoni, bronşiyolit ve diğer alt solunum yolu enfeksiyonları, dünya çapında ≥ 70 yaş ve 5 yaş altı çocukları önemli oranda etkileyen morbidite ve mortalitenin ana nedeni olmaya devam etmektedir(154). Pnömoni influenza'nın ciddi komplikasyonlarından biridir ve mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür(155). Yaşlı insanlar ve kronik hastalığı olanlar, influenza sonrası pnömoni gelişimi için yüksek risk altındadır(156, 157). Bizim çalışmamızda influenza pozitif 37 hastanın 19(%51,3)'unda pnömoni saptanmıştır. Fakat pnömoni gelişen bu hastaların çoğundan balgam kültürünün gönderilmemiş olması ve bazı hastaların da sekresyonunun olmaması nedeniyle örnek alınamamış olması neticesinde bakteriyel ve viral etkenlere bağlı pnömoni ayrımı yapılamamıştır. Pnömoni saptanan bu 19 hastanın 12(%63,1)'si 65 yaş ve üzerindedir. Eşlik eden hastalıklara bakıldığında ise pnömonisi olan hastaların %63,1'inde kardiyovasküler hastalık, %31,5'inde DM, %26,3'ünde KOAH ve %21'inde astım ve solid organ malignitesi bulunmaktadır fakat influenza pozitif hastalarda komorbid hastalıklar ile pnömoni gelişimi arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastane bazlı influenza sürveyansına dayanan prospektif bir kohort çalışmasında da, influenza sonrası pnömoni gelişen hastaların çoğu

(%72.9)'u 65 yaş ve üzerinde saptanmıştır. Eşlik eden komorbid hastalıklarına bakıldığında ise pnömoni gelişiminde en yüksek riskle ilişkili olan kronik akciğer hastalığı, takiben kronik böbrek hastalığı ve serebrovasküler hastalıkların olduğu görülmüştür(156). İnfluenza ilişkili pnömonide mortalite oranlarının %5,5 ile %29,4 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır(158, 159). Çalışmamızda ise pnömonili hastalardaki mortalite oranımız %15,7'dir. Ishigiro ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada influenza ilişkili pnömoninin şiddetine katkıda bulunan faktörler arasında ileri yaş (≥ 65), diyabetes mellitus ve hastalık ile komplike olan akut böbrek hasarı; mortaliteye katkıda bulunan faktörler arasında ise primer viral pnömoniye kıyasla kombine viral ve bakteriyel pnömoni gelişmiş olması, hastane kökenli pnömoni olması ve hastalıkla komplike olan akut böbrek hastalığı bulunmaktadır ve bu çalışmada mortalite oranı % 7.6 olarak saptanmıştır. Antibiyotik veya antiviral kullanımı, bu çalışmada pnömoni şiddeti veya mortalite ile ilişkili bulunmamasına rağmen(160), birçok rapor pnömonide antibiyotik veya antiviral kullanımı ile olumlu sonuçlar göstermiştir(161, 162). Çalışmamızda ayrıca aşılama ile pnömoni gelişimi arasındaki ilişki de değerlendirilmiş ve bu sezon aşı yaptıran hastalarda pnömoni gelişim riskinin azaldığı fakat bir önceki sezon aşılanmanın ise pnömoniden korumada etkili olmadığı bulunmuştur. Tüm meta-analizler, yaşlılarda influenza aşısının uygulanmasının, pnömoni veya influenza nedeniyle hastane yatışlarının önlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir, ancak etkinlik tahminleri %25 ila 53 arasında değişmektedir. Önceki araştırmaların sonuçları, influenza aşısının pnömoni gelişimi veya influenza ilişkili hastane yatışına karşı koruma etkinliğinin, bakım merkezindeki yaşlılarda (%36-47), toplumdaki yaşlılara (%25-

33) göre daha yüksek olduğunu göstermektedir(163-168). Aşılanma oranlarının yüksek olduğu modern şartlarda, erken antiviral tedavi influenza ile enfekte hastalar arasında pnömoniye ilerleme riskini azaltabilir(169). Tüm bunlarla birlikte mevcut grip aşılarının bazı kısıtlamaları vardır. İnfluenza sonrası pnömoni riski yüksek olan yaşlılarda aşı etkinliği düşüktür ve grip aşısı, antijenik uyumsuzluğa sahip mevsimlerde 65 yaş ve üzeri yaşlılarda etkili değildir(170). Geleneksel grip aşılarının yaşlılarda düşük etkinliğini göz önünde bulundurarak birkaç yüksek immünojenik influenza aşısı geliştirilmiştir ve gelişmiş ülkelerde bulunmaktadır. Çalışmamızda da influenza pozitif olup pnömoni saptanan 19 hastanın 2 'si bu sezon influenza aşısı yaptırmıştır. Bu hastalar 63 ve 84 yaşlarındadır ve her ikisinin de eşlik eden komorbid hastalıkları bulunmaktadır. 84 yaşındaki hastanın sadece eşlik eden KOAH'ı mevcutken, 63 yaşındaki hastanın ise DM, KVV ve solid organ malignitesi olmak üzere birden fazla eşlik eden komorbid hastalığı bulunmaktadır ve immünsüpresif hasta olarak değerlendirilmiştir. Dolayısıyla aşı olmasına rağmen influenza pozitifliği ve pnömoni gelişimi olan bu hastaların ileri yaş grubunda olması ve komorbid hastalıklarının olması nedeniyle aşı yanıtı sızlığı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda bu sezon aşı yapılmış olmasının hastalarda pnömoni gelişim riskini belirgin azalttığı fakat önceki sezon yapılan aşının pnömoni açısından koruyucu etkinliğinin olmadığı saptanmış olup, influenza'nın ciddi komplikasyonlarından biri olan pnömoniden korunmak için özellikle riskli grupların her sezon aşılanması oldukça önemlidir.

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından 65 yaş ve üzeri, bakım merkezinde kalan yaşlılar ve astım gibi kronik akciğer hastalıkları, kronik kalp hastalıkları,

DM, kronik böbrek hastalıkları, hemoglobinopatiler, immünyetmezliği ve immünsupresyonu olan hastalara grip aşısı önerilmekte ve geri ödeme kapsamında bulunmaktadır. Aşılamanın influenzaya bağlı gelişebilecek komplikasyonlar, yoğun bakım yatışı ve mortalitenin önlenmesi üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Castilla ve arkadaşları yaptıkları çalışmada da aşının yoğun bakım yatışı veya mortalite ile tanımlanan şiddetli influenzaya karşı koruduğunu saptamışlardır ve aşılamanın hafif hastalık semptomlarına kıyasla ciddi hastalıkları önlemede daha etkili olabileceğini göstermişlerdir(81). Özellikle risk gruplarında ciddi sonuçlar gelişebileceği için bu hastalar için en etkin korunma yönteminin aşılama olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızdaki hastalara bakıldığında tüm hastaların %60,7'si 65 yaş ve üzerindedir, %92,8'inin eşlik eden komorbid hastalığı bulunmaktadır. Önerilere göre çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğu grip aşısı olması gereken gruptadır. Fakat tüm hastaların sadece %25'inin bu sezon, %28,5'inin ise bir önceki sezon grip aşısı yaptırdığı görülmüştür. Türkiye'de genel olarak aşılanma oranlarının düşük olduğu bilinmektedir. Tanrıöver ve arkadaşlarının ILI bulgularına sahip hastaların değerlendirildiği Türkiye'de yaptıkları çalışmada beş yaşın üzerindeki hastaların %86'sında en az bir kronik hastalık bulunmaktadır ve bu hastaların yarısında kardiyovasküler hastalık, üçte birinden fazlasında kronik akciğer hastalığı ve dörtte birinde diyabet hastalığı mevcuttur. Bu yüksek kronik hastalık yüküne rağmen 5 yaş üzerindeki hastaların sadece % 12'sinin mevcut mevsimde aşıları olduğu, 5 yaş altı çocuklar için ise bu oranın sadece % 2,1 olduğu, 65 yaş üstü hastalar arasında influenza aşısı oranının ise sadece % 15.9 olduğu görülmüştür(143). Ciblak ve arkadaşları tarafından Türkiye'de risk gruplarındaki tahmini sayıyı saptamak, aşı oranlarını ve aşılamayı

etkileyen faktörleri belirlemek için kapsamlı bir literatür taraması yapılmıştır. Risk grubunda yaklaşık 27 ile 33 milyon insan olduğu hesaplanmıştır. Bildirilen en düşük aşılama oranı 65 yaş ve üzeri hastalarda % 5.9 olarak saptanmış, en yüksek aşılama oranının ise %27,3 ile KOAH'lı hastalarda olduğu görülmüştür. Ayrıca anket sonuçları aşı olmayı olumsuz yönde etkileyen faktörlerin aşı etkinliğine güvensizlik olduğunu göstermiştir(171). Toplumumuzdaki aşılanma oranları düşüktür fakat özellikle sağlık çalışanları arasında bile aşılamaya gerekli önemin verilmediği gözlenmektedir. Karadağ Öncel ve arkadaşlarının 2015'de 179 sağlık çalışanıyla yaptıkları değerlendirmede aşılanma oranlarının %18,4 olduğu(172), yine ülkemizde 115 sağlık çalışanı arasında yapılan değerlendirmede de aşılanma oranının %4,3 gibi çok düşük oranlarda olduğu saptanmıştır(173). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de aşı karşıtlarının sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Sağlık çalışanları, aşı uygulamasını reddedenlerin aşılanmasının sağlanmasında anahtar rol oynamaktadır ve bu nedenle öncelikle sağlık çalışanlarındaki influenza aşılama oranlarının artırılması ve bu konuda bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Grip mücadele multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Toplumdaki aşılanma oranlarımızın çalışmamızdakine benzer şekilde düşük olması nedeniyle aşının önemi vurgulanmalı ve özellikle riskli gruplar bu konuda bilinçlendirilmedir. Böylece aşılama ile hem hastalarda gelişebilecek kötü sonuçlar önlenmiş hem de hastalık ilişkili maliyet ciddi oranda azaltılmış olacaktır.

Solunum yolu enfeksiyonlarının etyolojisi sıklıkla viral olsa da, antibiyotikler genellikle reçete edilmektedir. Viral enfeksiyonlarda uygunsuz antibiyotik tedavisi ve antibiyotik direnci gelişimi, antimikrobiyal yönetim programlarının

uygulanmasını gerektirmiştir. Viral etyolojilerin erken teşhisi, gereksiz antibiyotik kullanımını azaltabilir ve antibiyotik yönetim programlarının bileşenlerinden biridir(174). Çalışmamızda da ILI bulgularına sahip hastalarda antibiyotik kullanım oranlarının yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür. ILI pozitif hastaların %93,7'sine, influenza pozitif hastaların ise %100'üne antibiyotik başlanmıştır. Influenza pozitif hastalarda antiviral başlanma oranının ise %40,5 olduğu görülmektedir. Gilca ve arkadaşlarının Kanada'da yaptıkları çalışmada 24 saat üzerinde hastane yatışı olan ILI pozitif olgularda antibiyotik kullanım oranı %90 saptanmıştır(175). Taymaz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise ILI pozitif hastalara antibiyotik reçete etme oranları %40, influenza pozitif hastalara antibiyotik reçete etme oranları ise %22 olarak saptanmıştır. Antibiyotik reçete etme oranlarının; 65 yaş üzeri, CRP>20mg/L, polimorfonükleer lökosit yüzdesi >%80, fizik muayenede ral tespiti, öksürük varlığı, komorbidite eşlik etmesi ve grafide infiltrasyon saptanması ile arttığı görülmüş olup, antibiyotik reçete etme oranlarının influenza tespiti ile azaldığı saptanmıştır(176). İnfluenza teşhisi antibiyotik yönetim programlarının uygulanması için önemlidir. Her kurumun üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının teşhisi ve yönetimi için algoritmaya sahip olmasının bu hastalarda teşhis ve tedavi açısından daha uygun yaklaşımlara yol açabileceği düşünülmektedir. ILI bulgularına sahip ve influenza sezonundaki hastalarda influenza tetkiklerinin daha sık kullanılması gereksiz antibiyotik kullanımına engel olabilir. Antibiyotiklerin aşırı kullanımı yaygın bir sorundur ve Türkiye antibiyotik tüketimi ve antibiyotik direnci konusunda önde gelen ülkelerden biridir(177). Antibiyotik direnç sorununun ülkemizde giderek artmakta olduğu düşünülerek gereksiz antibiyotik kullanımına engel olmak için; bakteriyel

ve viral solunum yolu enfeksiyonlarının klinik özelliklerinin iyi bilinmesi ve özellikle birinci basamak sağlık kuruluşlarında influenza tanısında kullanılabilecek hızlı tanı testlerinin yaygınlaştırılması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Ağır influenza olgularında destekleyici tedaviler yanında mümkün olan en erken dönemde başlanan antiviral tedavi hayat kurtarıcı olmaktadır. DSÖ ciddi ve ilerleyici influenzada tüm hastalara oseltamivir tedavisini önermektedir. Oseltamivir kullanımının hastalık üzerine etkinliği genelde olumlu saptanmış ve ilaçla ilgili ciddi bir olumsuz etki gözlenmemiştir(71). Bizim çalışmamızda ILI pozitif hastaların %33'üne, influenza pozitif hastaların ise %40,5'ine antiviral tedavi verilmiştir. İnfluenza pozitifliği saptanıp antiviral tedavi verilen 15 hastanın 3'ü yoğun bakıma yatmış 2'si ise eksitus olmuştur. İnfluenza pozitifliği saptanıp antiviral reçete edilmeyen 22 hastanın 6'sı yoğun bakıma yatmış ve 2'sinin ex olduğu görülmüştür. Çalışmaların çoğunda ne kadar erken sürede oseltamivir başlanırsa o kadar iyi klinik sonuçların elde edileceği konusuna vurgu yapılmıştır(75). Kore'den çocuklarda yapılan çok merkezli bir çalışmada ölümün görülmemesi ve Japonya'dan bildirilen çocukları kapsayan bir çalışmada olgu ölüm hızının sadece %0,1 olması erken tanı ve erken başlanan antiviral tedavi ile ilişkilendirilmiştir(178, 179). Jain ve arkadaşlarının tüm yaş gruplarını kapsayan çalışmasında ciddi H1N1 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar arasında tedaviye başlama zamanı ortalama 3 gün, yoğun bakım gereksinimi olan hastalar arasında 6 gün, ve ölen hastalar arasında 8 gün olarak saptanmıştır ve ölen hastaların hiçbirine 48 saat içinde tedavi verilmediği görülmüştür(180). Ağır seyirli mevsimsel influenza nedeniyle hastanede tedavisi yapılan 327 influenza pozitif

hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise antiviral kullanım oranı %32, antibiyotik kullanım oranı ise %89 olarak saptanmış ve oseltamivir kullanımı ile ölüm oranlarında anlamlı azalma olduğu tespit edilmiştir(181). Qiu ve arkadaşları tarafından oseltamivirin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendiren klinik çalışmaların metaanalizi sonucunda oseltamivirin influenza semptomlarını etkin bir şekilde hafiflettiği, advers ilaç reaksiyonu oranını önemli ölçüde artırmadan hastaneye yatış ve antibiyotik kullanımı azalttığı saptanmıştır(182). Dobson ve arkadaşlarının değerlendirdiği randomize kontrollü çalışmaların metaanaliz sonuçlarında ise oseltamivirin influenza semptomlarının süresini, alt solunum yolu komplikasyonu gelişme riskini ve hastane yatış riskini azaltırken, bulantı ve kusma riskini arttırdığı saptanmıştır(183). Çalışmamızda influenza pozitif hastaların %40,5'ine antiviral tedavi verilmiştir. İnfluenza pozitif hastalarda antiviral tedavi oranlarımızın düşük olmasının nedeni hekimlerin influenzayı öngörmede yeterli deneyime sahip olmaması, hastaların büyük çoğunluğunun acilde ve hızlı bir sirkülasyonda değerlendirilmesi nedeniyle tanının atlanması ayrıca tanı için kullanılan testlere ulaşmada zorluk yaşanması ve PCR gibi test sonuçlarının geç çıkması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Özellikle hastalık başlangıcından itibaren ilk 48 saat içinde oseltamivir tedavisi başlanması hem semptomları hem de hastalık komplikasyonlarını belirgin şekilde azalttığı göz önüne alınırsa ILI bulguları ile başvuran hastalara erken tanı konup antiviral tedavi başlanması hasta prognozu açısından çok önemli olacağı unutulmamalıdır.

RSV sıklıkla st solunum yolu enfeksiyonuna neden olmakla birlikte pnömoni, solunum yetmezliği ve lme kadar giden ciddi komplikasyonlara yol

açabilmektedir. Özellikle yaşlı popülasyonda olmak üzere erişkin yaş grubunda insidansı giderek artmaktadır. RSV yaklaşık 40 yıl öncesine kadar erişkinler için önemli bir enfeksiyon nedeni olarak görülmezken, bakım merkezi kökenli RSV salgınları sonucunda etkenin önemi anlaşılmaya başlanmıştır(93, 94). Çalışmamızda ise 2016-2017 yılları arasında influenza dışında RSV de çalışılmış olup sadece 1 hastada RSV/A saptanmıştır. RSV saptanan bu hastanın 90 yaşında, solid organ malignitesi bulunan ve mortalite ile sonuçlanmayan bir hasta olduğu görülmüştür. Tanır Başaranoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ILI bulguları ile örnek gönderilen 917 hastanın %15,8(n:145)'inde RSV tespit edilmiştir. Hastaların 13(%8,9)'ü 5 yaş üstünde olup, 9(%6,2) hastanın 65 yaş üstünde olduğu görülmüştür. Bu gruptaki bir hastada RSV ilişkili mortalite gözlenmiştir(88). Loubet ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ILI bulguları ile yatışı yapılan toplam 1452 hastanın %4'ünde RSV saptanmış. RSV enfeksiyonu için risk faktörlerinin kanser ve immünsupresif tedavi almak olduğu görülmüştür(184). Ülkemizde de RSV sürveyans kapsamında çalışılmaktadır ve RSV ilişkili mortalite ve morbiditeye yönelik önlemlerin alınabilmesi için epidemiyolojik verilerin takibi önemlidir.

Sonuç olarak,

1. 2015-2017 influenza sezonundaki çalışma sonuçlarımız Türkiye Halk Sağlığı Kurumu ve DSÖ sürveyans verileri ile uyumlu olup 2015-2016 sezonunda influenza A(H1N1), 2016-2017 sezonunda ise influenza A(H3N2) virusu baskın olan influenza tipleri olarak saptanmıştır.

2. Çalışmamızda her 2 sezon birlikte değerlendirildiğinde influenza pozitiflik oranımız %33'tür. 2016-2017 yılında influenza dışında RSV de çalışılmış ve sadece 1 hastada pozitiflik saptanmış fakat diğer viral etkenler çalışma kısıtlılığı nedeniyle çalışılamamıştır. İnfluenza dışı solunum yolu virüslerinin de benzer klinik bulgularla seyrettiği göz önüne alınırsa ILI ve SARI sürveyansında diğer solunum yolu virüslerinin de çalışılması hastaların değerlendirilmesinde önemli katkılar sağlayacaktır.
3. Ateş şartını kapsayan ILI vaka tanımlarının influenza pozitifliği olan çoğu hastanın tespitine engel olacağı düşünülmektedir. İnfluenzanın klinik semptomlarında farklılıklar görülebilmekte olup bizim çalışma sonucumuzda influenza saptanan hastalarda saptanmayanlara göre baş ağrısının daha az görülmesi dışındaki semptomlarda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ve influenza pozitifliğini öngörmeye tek başına klinik semptomların değerlendirilmesinin yeterli olmayacağı düşünülmektedir.
4. Çalışmamızda influenza olgularında AST, ALT ve CK yüksekliğinin diğer ILI etkenlerinden ayırt ettirmede önemli olduğu saptanmış, CRP değerlerinin ise influenzayı öngörmeye anlamlı olmadığı görülmüştür ve influenza teşhisi konmasına laboratuvar bulgularının yardımcı olabileceği düşünülmektedir.
5. Çalışmamızda ILI bulgularına sahip hastalarda DM olmasının, olmayanlara göre influenza saptanma riskini 10,2 kat artırdığı saptanmış olup, bu grup hastalarda DM gibi komorbid hastalığı olanların daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

6. Farklı influenza alt tipleri ile enfekte hastaların bulguları kıyaslandığında çalışmamızda influenza B çok az sayıda olması nedeniyle değerlendirmeye alınamamış fakat H1N1 grubunda H3N2'ye göre daha sık boğaz ağrısı semptomunun görülmesi dışında belirgin farklılık bulunmamıştır. Bulguların hiçbirinin influenza alt tipinin tahmininde kesin sonuçlara yol açmaması dolayısıyla alt tip tayini için moleküler ve mikrobiyolojik tetkiklerle doğrulama gerekmektedir.
7. Çalışmamızda ILI bulguları ile yatışı yapılan hastaların ileri yaş grubunda olması ve DM, KVH ve KOAH eşlik ediyor olmasının yoğun bakım yatış riskini artırdığı saptanmış olup ileri yaş ve komorbid hastalıklara sahip hastaların gelişebilecek komorbiditeler ve komplikasyonlar açısından yatırılarak yakın takip edilmesinin daha uygun olacağı düşünülmektedir.
8. Obezitenin ILI bulgularını artırabileceği ve influenza saptanan hastalarda ciddi sonuçlarla seyredebileceğini gösteren çalışmalar mevcut olmasına rağmen bizim çalışmamızda ILI kriterlerine sahip hastaların en büyük oranını normal kilodaki hastalar oluşturmuştur ve BMI ile yoğun bakım yatış riski, influenza pozitiflik riski ve influenza pozitif saptanan hastalarda pnömoni gelişim riskinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ayrıca mortalite ile sonuçlanan hastalarımızın hiçbiri obez değildir.
9. Çalışmamızda tüm hastaların sadece %25'inin bu sezon, %28,5'inin ise bir önceki sezon grip aşısı yaptırdığı görülmüştür ve toplumdakine benzer şekilde aşılama oranları düşüktür. Bu sezon influenza aşısı yapılmış olmasının hastalarda pnömoni gelişim riskini belirgin azalttığı fakat önceki sezon aşılanmanın pnömoni açısından koruyucu etkinliğinin olmadığı

saptanmış olup, influenzanın ciddi komplikasyonlarından biri olan pnömoniden korunmak için özellikle riskli grupların her sezon aşılması oldukça önemlidir.

10. Çalışmamızda ILI pozitif hastaların %93,7'sine ve influenza pozitif hastaların ise tamamına antibiyotik başlanmış olup antibiyotik kullanım oranlarının yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür.
11. Çalışmamızda influenza pozitif hastaların %40,5'ine antiviral tedavi verilmiştir ve antiviral tedavi oranlarımız düşüktür.

6. KAYNAKÇA

1. Eiros JM, Ortiz-de-Lejarazu R, Tenorio A, Casas I, Pozo F, Ruiz G, et al. Microbiological diagnosis of viral respiratory infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(3):168-77.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı Haftalık İnfluenza Sürveyans Raporu 40. Hafta (1-7 Ekim 2018) [25.02.2019]. Available from: https://grip.gov.tr/depo/influenza-raporu/2018/Haftalik_InfluenzaGrip_Surveyans_Raporu_2018_40._hafta.pdf.
3. World Health Organization. Influenza (Seasonal) [25.02.2019]. Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
4. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA. Orthomyxoviruses (Influenza viruses). Jawetz, Melnick, Adelberg's Medical Microbiology 24th: Mc Graw Hill; 2007. p. 533-45.
5. Ducatez M, Pelletier C, Meyer G. Influenza D virus in cattle, France, 2011-2014. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(2):368-71.
6. Treanor JJ. Influenza viruses, including avian influenza and swine influenza. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 2265-88.
7. Dürdal-Us A. Pandemik influenza infeksiyonunda etyopatogenez ve laboratuvar tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2010;41:13-27.
8. Sullivan S, Jacobson R, Dowdle W, Poland G. 2009 H1N1 influenza. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):64-76.
9. Mubareka S, Lowen A, Steel J, Coates A, A AG-S, Palese P. Transmission of influenza virus via aerosols and fomites in the guinea pig model. *J Infect Dis*. 2009;199(6):858-65.
10. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(4):257-65.
11. Nesmith N, Williams J, Johnson M, Zhu Y, Griffin M, Talbot H. Sensitive Diagnostics Confirm That Influenza C is an Uncommon Cause of Medically Attended Respiratory Illness in Adults. *Clin Infect Dis*. 2017;65(6):1037-9.
12. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet*. 2003;362(9397):1733-45.
13. Johnson N, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med*. 2002;76(1):105-15.
14. Hsieh Y, Wu T, Liu D, Shao P, Chang L, Lu C, et al. Influenza pandemics: past, present and future. *J Formos Med Assoc*. 2006;105(1):1-6.
15. Morens D, Taubenberger J, Harvey H, Memoli M. The 1918 influenza pandemic: lessons for 2009 and the future. *Crit Care Med*. 2010;38(4 Suppl):e10-20.
16. Osterholm M. Preparing for the next pandemic. *N Engl J Med*. 2005;352(18):1839-42.
17. Dawood F, Jain S, Finelli L, Shaw M, Lindstrom S, Garten R, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009;360(25):2605-15.
18. Winter A, Eshaghi A, Farrell D, King A, Li A, Li Y, et al. Variant influenza A (H1N1) virus infection in Canada. *J Clin Virol*. 2013;57(3):279-81.
19. World Health Organization. Human cases of influenza at the human-animal interface, January 2015–April 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92(33):460–75 [04.03.2019]. Available from: <https://www.who.int/wer/2017/wer9233/en/>.
20. Gething M, Bye J, Skehel J, Waterfield M. Cloning and DNA sequence of double-stranded copies of haemagglutinin genes from H2 and H3 strains elucidates antigenic shift and drift in human influenza virus. *Nature*. 1980;287(5780):301-6.

21. Gruta NL, Kedzierska K, Stambas J, Doherty P. A question of self-preservation: immunopathology in influenza virus infection. *Immunol Cell Biol.* 2007;85(2):85-92.
22. Brass A, Huang I, Benita Y, John S, Krishnan M, Feeley E, et al. The IFITM proteins mediate cellular resistance to influenza A H1N1 virus, West Nile virus, and dengue virus. *Cell.* 2009;139(7):1243-54.
23. Stambas J, Guillonneau C, Kedzierska K, Minter J, Doherty P, Gruta NL. Killer T cells in influenza. *Pharmacol Ther.* 2008;120(2):186-96.
24. Ekiert D, Bhabha G, Elsliger M, Friesen R, Jongeneelen M, Throsby M, et al. Antibody recognition of a highly conserved influenza virus epitope. *Science.* 2009;324(5924):246-51.
25. CDC. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(19):521-4.
26. Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler E, Sun H, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1945-52.
27. Garcia-Garcia L, Valdespino-Gómez J, Lazcano-Ponce E, Jimenez-Corona A, Higuera-Iglesias A, Cruz-Hervet P, et al. Partial protection of seasonal trivalent inactivated vaccine against novel pandemic influenza A/H1N1 2009: case-control study in Mexico City. *BMJ.* 2009;339:b3928.
28. Cox N, Subbarao K. Influenza. *Lancet.* 1999;354(9186):1277-82.
29. Loeb M, Singh P, Fox J, Russell M, Pabbaraju K, Zarra D, et al. Longitudinal study of influenza molecular viral shedding in Hutterite communities. *J Infect Dis.* 2012;206(7):1078-84.
30. Nicholson K. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect.* 1992;7(1):26-37.
31. Dolin R. Influenza: current concepts. *Am Fam Physician* 1976;14(3):72-7.
32. Kilbourne ED, Loge JP. Influenza A prime: a clinical study of an epidemic caused by a new strain of virus. *Ann Intern Med.* 1950;33(2):371-9.
33. Dolin R. Clinical manifestations of seasonal influenza in adults [06.03.2019]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-seasonal-influenza-in-adults?search=influenza&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3.
34. Cohen YZ, Dolin R. Influenza. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed, Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (Eds), McGraw Hill Book Company, New York 2015. p. 1209.
35. Matsuno O, Kataoka H, Takenaka R, Okubo F, Okamoto K, Masutomo K, et al. Influence of age on symptoms and laboratory findings at presentation in patients with influenza-associated pneumonia. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;49(2):322-5.
36. Treanor JJ. Influenza (including avian influenza and swine influenza). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th ed, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2015. p. 2000.
37. Glezen WP, Schmier J, Kuehn C, Ryan K, Oxford J. The burden of influenza B: a structured literature review. *Am J Public Health.* 2013;103(3):e43-51.
38. Kaji M, Watanabe A, Aizawa H. Differences in clinical features between influenza A H1N1, A H3N2, and B in adult patients. *Respirology.* 2003;8(2):231-3.
39. Irving S, Patel D, Kieke B, Donahue J, Vandermause M, Shay D, et al. Comparison of clinical features and outcomes of medically attended influenza A and influenza B in a defined population over four seasons: 2004-2005 through 2007-2008. *Influenza Other Respir Viruses.* 2012;6(1):37-43.
40. Elbadawi LI, P PT, Rolfes MA, Millman AJ, Reisdorf E, Kramer NA, et al. Non-mumps Viral Parotitis During the 2014-2015 Influenza Season in the United States. *Clin Infect Dis.* 2018;67(4):493-501.
41. Rolfes MA, Millman AJ, Talley P, Elbadawi LI, Kramer NA, Barnes JR, et al. Influenza-Associated Parotitis During the 2014-2015 Influenza Season in the United States. *Clin Infect Dis.* 2018;67(4):485-92.

42. Pavia AT. Is Parotitis One More Complication of Influenza? The Ongoing Challenge of Determining Causal Associations. *Clin Infect Dis*. 2018;67(4):502-3.
43. Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med*. 2010;38(4 Suppl):e91-7.
44. CDC. People at High Risk of Developing Serious Flu-Related Complications [06.03.2019]. Available from: https://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm.
45. Memoli M, Athota R, Reed S, Czajkowski L, Bristol T, Proudfoot K, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis*. 2014;58(2):214-24.
46. Lyytikäinen O, Hoffmann E, Timm H, Schweiger B, Witte W, Vieth U, et al. Influenza A outbreak among adolescents in a ski hostel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17(2):128-30.
47. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA*. 2013;309(3):275-82.
48. Wolter N, Tempia S, Cohen C, Madhi SA, Venter M, Moyes J, et al. High nasopharyngeal pneumococcal density, increased by viral coinfection, is associated with invasive pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis*. 2014;210(10):1649-57.
49. Schwarzmans SW, Adler JL, Sullivan RJ, Marine W. Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968-1969. *Arch Intern Med*. 1971;127(6):1037-41.
50. Bisno AL, Griffin JP, Epps KAV, Niell HB, Rytel MW. Pneumonia and Hong Kong influenza: a prospective study of the 1968-1969 epidemic. *Am J Med Sci*. 1971;261(5):251-63.
51. Dietzman DE, Schaller JG, Ray CG, Reed ME. Acute myositis associated with influenza B infection. *Pediatrics* 1976;57(2):255-8.
52. Dell KM, Schulman SL. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a child with influenza A infection. *Pediatr Nephrol* 1997;11(3):363-5.
53. Gamboa ET, Eastwood AB, Hays AP, Maxwell J, Penn AS. Isolation of influenza virus from muscle in myoglobinuric polymyositis. *Neurology*. 1979;29(10):1323-35.
54. Abe M, Higuchi T, Okada K, Kaizu K, Matsumoto K. Clinical study of influenza-associated rhabdomyolysis with acute renal failure. *Clin Nephrol* 2006;66(3):166-70.
55. Naderi ASA, Palmer BF. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with influenza virus type B infection. *Am J Med Sci* 2006;332(2):88-9.
56. Fujimoto S, Kobayashi M, Uemura O, Iwasa M, Ando T, Katoh T, et al. PCR on cerebrospinal fluid to show influenza-associated acute encephalopathy or encephalitis. *Lancet*. 1998;352(9131):873-5.
57. Steininger C, Popow-Kraupp T, Laferl H, Seiser A, Gödl I, Djamshidian S, et al. Acute encephalopathy associated with influenza A virus infection. *Clin Infect Dis*. 2003;36(5):567-74.
58. Goenka A, Michael BD, Ledger E, Hart IJ, Absoud M, Chow G, et al. Neurological manifestations of influenza infection in children and adults: results of a National British Surveillance Study. *Clin Infect Dis* 2014;58(6):775-84.
59. Okuno H, Yahata Y, Tanaka-Taya K, Arai S, Satoh H, Morino S, et al. Characteristics and Outcomes of Influenza-Associated Encephalopathy Cases Among Children and Adults in Japan, 2010-2015. *Clin Infect Dis*. 2018;66(12):1831-7.
60. Salonen O, Koshkiniemi M, Saari A, Myllylä V, Pyhälä R, Airaksinen L, et al. Myelitis associated with influenza A virus infection. *J Neurovirol*. 1997;3(1):83-5.
61. Rotbart HA. Viral meningitis. *Semin Neurol*. 2000;20(3):277-92.
62. Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, Sharshar T, Durand MC, Enouf V, et al. Guillain-Barré syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):48-56.
63. MacDonald KL, Osterholm MT, Hedberg CW, Schrock CG, Peterson GF, Jentzen JM, et al. Toxic shock syndrome. A newly recognized complication of influenza and influenzalike illness. *JAMA*. 1987;257(8):1053-8.

64. Tolan RWJ. Toxic shock syndrome complicating influenza A in a child: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1993;17(1):43-5.
65. Dolin R. Diagnosis of seasonal influenza in adults [06.03.2019]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-seasonal-influenza-in-adults?search=influenza&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6.
66. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* 2018. *Clin Infect Dis* 2019;68(6):895-902.
67. CDC. Influenza Signs and Symptoms and the Role of Laboratory Diagnostics [06.03.2019]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/labrolesprocedures.htm>.
68. Lieberman D, Lieberman D, Shimon A, Keren-Naus A, Steinberg R, Shemer-Avni Y. Identification of respiratory viruses in adults: nasopharyngeal versus oropharyngeal sampling. *J Clin Microbiol*. 2009;47(11):3439-43.
69. Fiore AE, D Fry A S, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60(1):1-24.
70. Baik SH, Jeong HS, Kim SJ, Yoon YK, Sohn JW, Kim MJ. A Case of Influenza Associated Fulminant Myocarditis Successfully Treated with Intravenous Peramivir. *Infect Chemother*. 2015;47(4):272-7.
71. Çiftçi E, Karbuz A, Kendirli T. Influenza and the use of oseltamivir in children. *Turk Pediatri Ars*. 2016;51(2):63-71.
72. Treanor J. Influenza Viruses, Including Avian Influenza and Swine Influenza. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churcill Livingstone 2010. 2265-88 p.
73. Buck M. An Update on Oseltamivir Use in Infants and Children. *Pediatr Pharm. Children's Medical Center, University of Virginia*. 2012;18(9).
74. Smith JR, Rayner CR, Donner B, Wollenhaupt M, Klumpp K, Dutkowski R. Oseltamivir in seasonal, pandemic, and avian influenza: a comprehensive review of 10-years clinical experience. *Adv Ther*. 2011;28(11):927-59.
75. Kumar A. Early versus late oseltamivir treatment in severely ill patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1): speed is life. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(5):959-63.
76. Zachary KC. Treatment of seasonal influenza in adults [06.03.2019]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-seasonal-influenza-in-adults?search=influenza&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
77. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians [09.03.2019]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
78. World Health Organization. Vaccine use [09.03.2019]. Available from: <https://www.who.int/influenza/vaccines/en/>.
79. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018-19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2018;67(3):1-20.
80. Hibberd PL. Seasonal influenza vaccination in adults [09.03.2019]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/seasonal-influenza-vaccination-in-adults?search=influenza&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8.

81. Castilla J, Godoy P, Domínguez A, Martínez-Baz I, Astray J, Martín V, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing outpatient, inpatient, and severe cases of laboratory-confirmed influenza. *Clin Infect Dis*. 2013;57(2):167-75.
82. Ehrlich HJ, Singer J, Berezuk G, Fritsch S, Aichinger G, Hart MK, et al. A cell culture-derived influenza vaccine provides consistent protection against infection and reduces the duration and severity of disease in infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):946-54.
83. Kilbourne ED. Influenza immunity: new insights from old studies. *J Infect Dis*. 2006;193(1):7-8.
84. Moura FE. Influenza in the tropics. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23(5):415-20.
85. Badur S, Aydın G. editors. 30 soruda grip. 1. basım ed. İstanbul. Selen Yayıncılık. 2015.
86. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA*. 2000;283(4):499-505.
87. Dunn JJ, Miller MB. Emerging respiratory viruses other than influenza. *Clin Lab Med*. 2014;34(2):409-30.
88. Başaranoğlu ST, Bilgin E, Tanrıöver MD, Bosi TB, Çiftçi E, İnce E, et al. İnfluenza Benzeri Hastalık Nedeniyle Yatırılan Hastalarda Respiratuvar Sinsityal Virüs İnfeksiyonu Sıklığı ve Mortaliteye Etkisi: Prospektif, Çok Merkezli Gerçek Yaşam Verileri. *Flora*. 2018;23(4):172-8.
89. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 1986;140(6):543-6.
90. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
91. Piedimonte G. RSV infections: State of the art. *Cleve Clin J Med*. 2015;82(11 Suppl 1):S13-8.
92. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(3):371-84.
93. Hart R. An outbreak of respiratory syncytial virus infection in an old people's home. *J Infect*. 1984;8(3):259-61.
94. Respiratory syncytial virus infection in the elderly 1976-82. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6405):1618-9.
95. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289(2):179-86.
96. Kim HW, Arrobio JO, Brandt CD, Jeffries BC, Pyles G, Reid JL, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. I. Importance of the virus in different respiratory tract disease syndromes and temporal distribution of infection. *Am J Epidemiol*. 1973;98(3):216-25.
97. Gilchrist S, Török TJ, Gary HE, Alexander JP, Anderson LJ. National surveillance for respiratory syncytial virus, United States, 1985-1990. *J Infect Dis*. 1994;170(4):986-90.
98. Mullins JA, Lamonte AC, Bresee JS, Anderson LJ. Substantial variability in community respiratory syncytial virus season timing. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(10):857-62.
99. Thacker SB. Historical development. In: Teutsch, S M, Churchill RE, editors. *Principles and practice of public health surveillance*. 2nd ed. New York: Oxford University Pres. 2000:1-16.
100. Koo D, Parrish RG. The changing health-care information infrastructure in United States: Oportunities for a new approach to public health surveillance. In: Teutsch, S M, Churchill RE, editors. *Principles and practice of public health surveillance*. 2nd ed. New York: Oxford University Pres. 2000:76-94.

101. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Bulaşıcı hastalıkların ihbarı ve bildirim sistemi, standart tanı, sürveyans ve laboratuvar rehberi. 4. Baskı. Ankara: Sistem Ofset. 2005.
102. Seçkin RÇ, Akalın H. Bulaşıcı Hastalıklarda Sürveyans: Niçin? Nasıl? Ne Durumdayız? . Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2008;34(3):135-42.
103. Kitler ME, Gavinio P, Lavanchy D. Influenza and the work of the World Health Organization. Vaccine. 2002;20(Suppl 2):S5-14.
104. Tùmová B, Hannoun C. Perspectives on influenza surveillance in Europe: European scientific working group on influenza, Brussels. Vaccine. 2002;20(Suppl 2):S25-7.
105. Haftalık İnfluenza(Grip) Sürveyans Raporu 39. Hafta (25 Eylül-1 Ekim 2017), Türkiye Halk Sağlığı Kurumu,Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı [18.01.2019]. Available from: https://www.grip.gov.tr/depo/influenza-raporu/2016/Haftalik_InfluenzaGrip_Surveyans_Raporu_2017_39_hafta.pdf.
106. Brammer L, Budd A, Cox N. Seasonal and pandemic influenza surveillance considerations for constructing multicomponent systems. Influenza Other Respir Viruses. 2009;3(2):51-8.
107. WHO. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) [09.03.2019]. Available from: https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/.
108. WHO Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza [19.01.2019]. Available from: https://www.who.int/influenza/resources/documents/WHO_Epidemiological_Influenza_Surveillance_Standards_2014.pdf.
109. CDC.Overview of Influenza Surveillance in the United States [20.01.2019]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/overview.htm>.
110. ECDC. European Influenza Surveillance Network (EISN) [20.01.2019]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/eisn>.
111. Commission Implementing Decision (EU) 2018/945 [20.01.2019]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=EN#page=24>.
112. T.C.Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi [20.01.2019]. Available from: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/1442,bhastaliktedavipdf.pdf?0>.
113. World Health Organization.Review of global influenza activity,October 2015–October 2016. Weekly Epidemiological Record; 2016.
114. Haftalık İnfluenza(Grip) Sürveyans Raporu 20. Hafta (16-22 Mayıs 2016), Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı [19.01.2019]. Available from: https://grip.gov.tr/depo/influenza-raporu/2015/nfluenza_Raporu_2016_20_Hafta.pdf.
115. World Health Organization.Review of global influenza activity, October 2016–October 2017. Weekly Epidemiological Record 2017.
116. World Health Organization Influenza FluNet-CHARTS [09.03.2019]. Available from: https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/charts/en/.
117. Raboni S, Moura F, Caetano B, Avanzi V, Pereira L, Nogueira M, et al. Global Influenza Hospital-based Surveillance Network (GIHSN): results of surveillance of influenza and other respiratory viruses in hospitalised patients in Brazil, 2015. BMJ Open. 2018;8(2).
118. Global Influenza hospital Surveillance Network 2018 [19.11.2018]. Available from: <https://www.gihsn.org/about-us/the-gihsn>.
119. Global Influenza Hospital Surveillance Network 2018 [19.11.2018]. Available from: <https://www.gihsn.org/the-network/guiding-principles>.

120. Global İnfluenza Hospital Surveillance Network 2018 [19.11.2018]. Available from: <https://www.gihhsn.org/results-by-season/results-2015-2016>.
121. Global İnfluenza Hospital surveillance Network Mid-season report 2016-2017 [19.11.2018]. Available from: https://www.gihhsn.org/images/publications/Foundation-Mid_season_report_2016-2017.pdf.
122. Puig-Barberà J, Tormos A, Sominina A, Burtseva E, Launay O, Ciblak M, et al. First-year results of the Global İnfluenza Hospital Surveillance Network: 2012-2013 Northern hemisphere influenza season. BMC Public Health. 2014;14:564.
123. CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A (H1N1) [22.11.2018]. Available from: <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/realtimeptpcr/en/>.
124. Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı.Haftalık İnfluenza(Grip) Sürveyans Raporu 39.Hafta (25 Eylül – 1 Ekim 2017) [18.01.2019]. Available from: https://www.grip.gov.tr/depo/influenza-raporu/2016/Haftalik_InfluenzaGrip_Surveyans_Raporu_2017_39_hafta.pdf.
125. Biggerstaff M, Jhung MA, Reed C, Fry AM, Balluz L, Finelli L. İnfluenza-like illness, the time to seek healthcare, and influenza antiviral receipt during the 2010-2011 influenza season-United States. J Infect Dis. 2014;210(4):535-44.
126. Hayward A, Fragaszy E, Bermingham A, Wang L, Copas A, Edmunds W, et al. Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study. Lancet Respir Med. 2014;2(6):445-54.
127. Wansaula Z, Olsen S, Casal M, Golenko C, Erhart L, Kammerer P, et al. Surveillance for severe acute respiratory infections in Southern Arizona, 2010-2014. İnfluenza Other Respir Viruses. 2016;10(3):161-9.
128. Yee C, Suarathana E, Dendukuri N, Nicolau I, Semret M, Frenette C. Evaluating the impact of the multiplex respiratory virus panel polymerase chain reaction test on the clinical management of suspected respiratory viral infections in adult patients in a hospital setting. Am J Infect Control. 2016;44(11):1396-8.
129. Loubet P, Samih-Lenzi N, Galtier F, Vanhems P, Loulergue P, X XD, et al. Factors associated with poor outcomes among adults hospitalized for influenza in France: A three-year prospective multicenter study. J Clin Virol. 2016;79:68-73.
130. Fu Y, Pan L, Sun Q, Zhu W, Zhu L, Ye C, et al. The clinical and etiological characteristics of influenza-like illness (ILI) in outpatients in Shanghai, China, 2011 to 2013. PLoS One. 2015;10(3):e0119513.
131. Yıldız PA. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisinde 2013-2014 ve 2014-2015 Kış Mevsiminde İnfluenza Benzeri Hastalık Tanısı ile Yatan Hastalarda İnfluenza ve Diğer Solunum Yolu Virüslerinin Araştırılması. Uzmanlık tezi. 2016.
132. Runnstrom M, Ebied A, Khoury A, Reddy R. İnfluenza-induced rhabdomyolysis. BMJ Case Rep. 2018;11(1).
133. Güner R, Kaya A, Hasanoğlu İ, Keske Ş, Yapar D, Gülen TA, et al. Pandemi İnfluenza (H1N1) 2009 Virüs İnfeksiyonu Epidemiyolojik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. FLORA. 2011;16(1):10-6.
134. Wie S, So B, Song J, Cheong H, Seo Y, Choi S, et al. A comparison of the clinical and epidemiological characteristics of adult patients with laboratory-confirmed influenza A or B during the 2011-2012 influenza season in Korea: a multi-center study. PLoS One 2013;8(5):e62685.
135. Civelek-Eser F, Tütüncü E, Haykır-Solay A. Evaluation of Patients Diagnosed With Severe Acute Respiratory Tract İnfection: 2015-2016 İnfluenza Season Klimik Derg. 2017;30(3):114-9.
136. Yılmaz H, Yılmaz EM, Esen Ş, Dilek A, Ülger F, Leblebicioğlu H. Pandemi İnfluenza A (H1N1) Olgularının Değerlendirilmesi. Flora 2012.
137. Shlomai A, Nutman A, Kotlovsky T, Schechner V, Carmeli Y, Guzner-Gur H. Predictors of pandemic (H1N1) 2009 virus positivity and adverse outcomes among hospitalized patients with a compatible syndrome. Isr Med Assoc J. 2010;12(10):622-7.

138. R. Perez-Padilla, Rosa-Zamboni Ddl, Leon SPd. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med*. 2009;361:680-9.
139. Drăgănescu A, Săndulescu O, Florea D, Vlaicu O, Streinu-Cercel A, Oțelea D, et al. The influenza season 2016/17 in Bucharest, Romania - surveillance data and clinical characteristics of patients with influenza-like illness admitted to a tertiary infectious diseases hospital. *Braz J Infect Dis*. 2018;22(5):377-86.
140. Mosnier A, Caini S, Daviaud I, Nauleau E, Bui T, Debost E, et al. Clinical Characteristics Are Similar across Type A and B Influenza Virus Infections. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136186.
141. Ishiguro T, Takayanagi N, Kanauchi T, Uozumi R, Kawate E, Takaku Y, et al. Clinical and Radiographic Comparison of Influenza Virus-associated Pneumonia among Three Viral Subtypes. *Intern Med* 2016;55(7):731-7.
142. Choi W, Baek J, Seo Y, Kee S, Jeong H, Lee H, et al. Severe influenza treatment guideline. *Korean J Intern Med*. 2014;29(1):132-47.
143. Tanriover M, Bosi TB, Ozisik L, Bilgin E, Tunçcan ÖG, Özgen Ö, et al. Poor outcomes among elderly patients hospitalized for influenza-like illness. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(7):1201-7.
144. Suntur BM, Kaya H, Kuşcu F. Bir mevsimsel influenza epidemisi deneyimi. *Ege Journal of Medicine*. 2018;57(1):46-50.
145. Beumer M, Koch R, Beuningten Dv, OudeLashof A, Veerdonk Fvd, Kolwijck E, et al. Influenza virus and factors that are associated with ICU admission, pulmonary co-infections and ICU mortality. *J Crit Care*. 2018;50:59-65.
146. Coleman B, Fadel S, Fitzpatrick T, Thomas S. Risk factors for serious outcomes associated with influenza illness in high- versus low- and middle-income countries: Systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(1):22-9.
147. Kerkhove MV, Vandemaele K, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly C, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011;8(7).
148. Balanzat A, Hertlein C, Apezteguia C, Bonvehi P, Cámara L, Gentile A, et al. An analysis of 332 fatalities infected with pandemic 2009 influenza A (H1N1) in Argentina. *PLoS One*. 2012;7(4):e33670.
149. Murphy R, Fragaszy E, Hayward A, Warren-Gash C. Investigating obesity as a risk factor for influenza-like illness during the 2009 H1N1 influenza pandemic using the Health Survey for England. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(1):66-73.
150. Cocoros N, Lash T, DeMaria AJ, Klompas M. Obesity as a risk factor for severe influenza-like illness. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014;8(1):25-32.
151. Kerkhove MV, Vandemaele K, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly C, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011;8(7).
152. Zhou Y, Cowling B, Wu P, Chan W, Lee S, Lau E, et al. Adiposity and influenza-associated respiratory mortality: a cohort study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(10):49-57.
153. Phung D, Wang Z, Rutherford S, Huang C, Chu C. Body mass index and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14(10):839-57.
154. Troeger C, Forouzanfar M, Rao P, Khalil I, Brown A, Swartz S, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1133-61.
155. Maruyama T, Fujisawa T, Suga S, Nakamura H, Nagao M, Taniguchi K, et al. Outcomes and Prognostic Features of Patients With Influenza Requiring Hospitalization and Receiving Early Antiviral Therapy: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Chest* 2016;149(2):526-34.
156. Song J, Lee J, Wie S, Kim H, Lee J, Seo Y, et al. Prospective cohort study on the effectiveness of influenza and pneumococcal vaccines in preventing pneumonia development and hospitalization. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(2):229-34.

157. Kang S, Cheong H, Song J, Noh J, Jeon J, Choi M, et al. Analysis of Risk Factors for Severe Acute Respiratory Infection and Pneumonia and among Adult Patients with Acute Respiratory Illness during 2011-2014 Influenza Seasons in Korea. *Infect Chemother*. 2016;48(4):294-301.
158. Riquelme R, Torres A, Riosco M, Ewig S, Cillóniz C, Riquelme M, et al. Influenza pneumonia: a comparison between seasonal influenza virus and the H1N1 pandemic. *Eur Respir J*. 2011;38(1):106-11.
159. Oliveira E, Marik P, Colice G. Influenza pneumonia: a descriptive study. *Chest*. 2001;119(6):1717-23.
160. Ishiguro T, Kagiya N, Uozumi R, Odashima K, Takaku Y, Kurashima K, et al. Clinical Characteristics of Influenza-Associated Pneumonia of Adults: Clinical Features and Factors Contributing to Severity and Mortality. *Yale J Biol Med*. 2017;90(2):165-81.
161. McCullers J. Effect of antiviral treatment on the outcome of secondary bacterial pneumonia after influenza. *J Infect Dis*. 2004;190(3):519-26.
162. Lee N, Choi K, Chan P, Hui D, Lui G, Wong B, et al. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax*. 2010;65(6):510-5.
163. Domnich A, Arata L, Amicizia D, Puig-Barberà J, Gasparini R, Panatto D. Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35(4):513-20.
164. Chan T, Hung IF-N, Luk JK-H, Chu L, Chan FH-W. Effectiveness of influenza vaccination in institutionalized older adults: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(3):226.e1-e6.
165. Jefferson T, Pietranonj CD, Al-Ansary L, Ferroni E, Thorning S, Thomas R. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;17(2).
166. Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine*. 2002;20(13-14):1831-6.
167. Gross P, Hermogenes A, Sacks H, Lau J, Levandowski R. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med*. 1995;123(7):518-27.
168. Darvishian M, Gefenaite G, Turner R, Pechlivanoglou P, Hoek WVd, Heuvel EVd, et al. After adjusting for bias in meta-analysis seasonal influenza vaccine remains effective in community-dwelling elderly. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(7):734-44.
169. Song J, Noh J, Choi W, Cheong H, Kim W. Antiviral therapy in seasonal influenza and 2009 H1N1 pandemic influenza: Korean experiences and perspectives. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(11):1361-72.
170. Legrand J, Vergu E, Flahault A. Real-time monitoring of the influenza vaccine field effectiveness. *Vaccine*. 2006;24(44-46):6605-11.
171. Ciblak M, Platformu G. Influenza vaccination in Turkey: prevalence of risk groups, current vaccination status, factors influencing vaccine uptake and steps taken to increase vaccination rate. *Vaccine*. 2013;31(3):518-23.
172. Öncel EK, Büyükcım A, Cengiz A, Kara A, Ceyhan M, Doğan BG. The Evaluation of Knowledge, Opinions, and Attitudes of Hospital Staff Except Physicians and Nurses Regarding Seasonal Influenza Vaccine. *J Pediatr Inf*. 2015;9:68-75.
173. Sarı T, Temoçin F, Köse H. Sağlık Çalışanlarının İnfluenza Aşısına Yaklaşımları *Klimik Dergisi*. 2017;30(2):59-63.
174. Barlam T, Cosgrove S, Abbo L, MacDougall C, Schuetz A, Septimus E, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-77.
175. Gilca R, Amini R, Douville-Fradet M, Charest H, Dubuque J, Boulianne N, et al. Other respiratory viruses are important contributors to adult respiratory hospitalizations and mortality even during peak weeks of the influenza season. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(2):ofu086.

176. Taymaz T, Ergönül Ö, Kebapçı A, Okyay R. Significance of the detection of influenza and other respiratory viruses for antibiotic stewardship: Lessons from the post-pandemic period. *Int J Infect Dis.* 2018;77:53-6.
177. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, Abilova V, Pyshnik G, Spasojevic T, et al. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(5):381-7.
178. Ko J, Kim J, Kang J, Kim J, Eun B, Kim K, et al. Characteristics of hospitalized children with 2009 pandemic influenza A (H1N1): a multicenter study in Korea. *J Korean Med Sci.* 2012;27(4):408-15.
179. Sugaya N, Shinjoh M, Mitamura K, Takahashi T. Very low pandemic influenza A (H1N1) 2009 mortality associated with early neuraminidase inhibitor treatment in Japan: analysis of 1000 hospitalized children. *J Infect* 2011;63(4):288-94.
180. Jain S, Kamimoto L, Bramley A, Schmitz A, Benoit S, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361(20):1935-44.
181. McGeer A, Green K, Plevneshi A, Shigayeva A, Siddiqi N, Raboud J, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis.* 2007;45(12):1568-75.
182. Qiu S, Shen Y, Pan H, Wang J, Zhang Q. Effectiveness and safety of oseltamivir for treating influenza: an updated meta-analysis of clinical trials. *Infect Dis (Lond).* 2015;47(11):808-19.
183. Dobson J, Whitley R, Pocock S, Monto A. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2015;385(9979):1729-37.
184. Loubet P, Lenzi N, Valette M, Foulongne V, Krivine A, Houhou N, et al. Clinical characteristics and outcome of respiratory syncytial virus infection among adults hospitalized with influenza-like illness in France. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(4):253-9.

7.ÖZET

Çalışmamıza 2015-2017 influenza sezonunda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servis, Hematoloji Servis ve Yoğun Bakım, Dahiliye Yoğun Bakım ve Kemik İliği Servisi'ne başvurup en az 24 saat hastane yatışı olan 112 toplum kökenli ILI hastası alındı. Bu hastalardan nazofaringeal ve/veya faringeal sürüntü örneği alınarak PCR tekniğiyle 2015-2016 sezonunda influenza A,B,C; 2016-2017 sezonunda ise influenza A,B ve RSV araştırıldı. Çalışmamız aktif sürveyans yoluyla gerçekleştirildi.

Çalışılan 112 örneğin 37'sinde influenza 1'inde ise RSV-A saptandı. Çalışmamızda 2015-2016 influenza sezonunda baskın olan influenza tipi, DSÖ ve Türkiye'deki verilerle uyumlu olarak influenza A(H1N1)'di. Bu sezon 73 hastadan solunum yolu örneği gönderilmiş olup bu hastaların %16,1(n:12)'inde influenza A(H1N1), %12,3(n:9)'ünde influenza A(H3N2), %2,7(n:2)'sinde alt tipi saptanmamış influenza A saptandı, hiçbir hastamızda influenza B ve C pozitifliği görülmedi. Bu sezon influenza pozitifliğimiz %31,5 olarak değerlendirildi. 2016-2017 influenza sezonunda baskın olan influenza tipi ise DSÖ ve Türkiye'deki verilerle uyumlu olarak influenza A(H3N2)'ydi. Bu sezon 39 hastadan solunum yolu örneği gönderilmiş olup bu hastaların %33,3(n:13)'ünde influenza A(H3N2), %2,5(n:1)'inde influenza B/Yamagata, %2,5(n:1)'inde RSV-A saptandı. Bu sezon influenza pozitifliğimiz %35,8 olarak değerlendirildi.

İnfluenzanın klinik semptomlarında farklılıklar görülebilmekte olup bizim çalışma sonucumuzda influenza saptanan hastalarda saptanmayanlara göre baş ağrısının daha az görülmesi dışındaki semptomlarda anlamlı bir farklılık

saptanmadı. Farklı influenza alt tipleri ile enfekte hastaların bulguları kıyaslandığında ise çalışmamızda influenza B çok az sayıda olması nedeniyle değerlendirmeye alınamadı fakat H1N1 grubunda H3N2'ye göre daha sık boğaz ağrısı semptomunun görülmesi dışında belirgin farklılık bulunmadı. İnfluenza olgularında AST, ALT ve CK yüksekliğinin diğer ILI etkenlerinden ayırt ettirmede önemli olduğu, CRP değerlerinin ise influenzayı öngörmeye anlamlı olmadığı görüldü. DM'ü olanlarda olmayanlara göre influenza saptanma riskinin 10,2 kat arttığı ve ILI bulgularına sahip tüm hastalarda DM, KVVH ve KOAH eşlik ediyor olmasının ve ileri yaşın yoğun bakım yatış riskini artırdığı saptandı. Çalışmamızda ILI kriterlerine sahip hastaların en büyük oranını normal kilodaki hastalar oluşturmuştu ve BMI ile yoğun bakım yatış riski, influenza pozitiflik riski ve influenza pozitif saptanan hastalarda pnömoni gelişim riskinde anlamlı bir farklılık bulunmadı. Bu sezon influenza aşısı yapılmış olmasının hastalarda pnömoni gelişim riskini belirgin azalttığı fakat önceki sezon yapılan aşının pnömoni açısından koruyucu etkinliğinin olmadığı saptandı. Tüm hastaların sadece %25'inin bu sezon, %28,5'inin ise bir önceki sezon grip aşısı yaptırdığı görüldü ve toplumdakine benzer şekilde aşılama oranlarımız düşüktü. ILI pozitif hastaların %93,7'sine ve influenza pozitif hastaların ise tamamına antibiyotik başlanmış ve influenza pozitif hastaların %40,5'ine antiviral tedavi verilmişti.

Sonuç olarak influenza pozitifliğini öngörmeye tek başına klinik semptomların değerlendirilmesinin yeterli olmayacağı, influenza teşhisi konmasına laboratuvar bulgularının yardımcı olabileceği, bulguların hiçbirinin influenza alt tipinin tahmininde kesin sonuçlara yol açmadığı, DM gibi

komorbid hastalığı olanların olmayanlara göre influenza saptanma riskini artırdığı, ileri yaş ve komorbid hastalıklara sahip hastaların yoğun bakım yatış riskinin artması nedeniyle yakın takip edilmesinin daha uygun olacağı, obezitenin influenza riskini artırmadığı, influenzanın ciddi komplikasyonlarından biri olan pnömoniden korunmak için her sezon aşılanmanın önemi, aşılanma oranlarımızın düşük olduğu, influenza hastalarında antibiyotik kullanım oranlarımızın yüksek ve antiviral tedavi oranlarımızın düşük olması nedeniyle gereksiz antibiyotik kullanımına engel olmak ve uygun antiviral tedaviyi erken dönemde başlayabilmek için bakteriyel ve viral solunum yolu enfeksiyonlarının klinik özelliklerinin iyi bilinmesi ve influenza tanı olanaklarının yaygınlaştırılması gerektiği düşünülmüştür.

8. SUMMARY

112 patients with community-based ILI in the 2015-2017 influenza season, who were admitted to Gazi University Faculty of Medicine Hospital Emergency Service, Hematology Service and Intensive Care, Internal Medicine Intensive Care and Bone Marrow Service for at least 24 hours were included in the study. Nasopharyngeal and/or pharyngeal swab samples were taken from these patients and influenza A, B, C in the 2015-2016 season; and influenza A, B, and RSV in the 2016-2017 season were investigated using the PCR method. Our study was carried out through active surveillance.

Influenza was detected in 37 of the 112 samples studied, and 1 had RSV-A. The dominant influenza type in the 2015-2016 influenza season was A(H1N1), which complies with the data from WHO and Turkey. In this season, respiratory tract samples from 73 patients were sent, and influenza A (H1N1) was detected in %16.1(n: 12) of these patients, %12.3(n: 9) of them had influenza A (H3N2) and %2.7(n: 2) had influenza A whose subtype was not determined. No influenza B and C positive patients were observed. This season, the influenza positivity rate was evaluated as %31.5. The dominant influenza type in the 2016-2017 influenza season was A(H3N2), which complies with the data from WHO and Turkey. In this season, respiratory tract samples from 39 patients were sent, and influenza A(H3N2) was detected in %33.3(n:13) of these patients, %2.5(n: 1) of them had influenza B/Yamagata and %2.5(n: 1) had RSV-A. This season, the influenza positivity rate was evaluated as %35.8.

While differences can be seen in the clinical symptoms of influenza, there was no significant difference in the symptoms between patients with influenza and those without influenza, except that headache was a less common symptom in patients with influenza, according to our study results. When the findings of different influenza subtypes and infected patients were compared, influenza B could not be evaluated because of the small number of patients with it in our study, however, there was no significant difference in H1N1 group compared to H3N2 group, except for more frequent sore throat symptoms. AST, ALT and CK elevation were found to be important in differentiating from other ILI factors in influenza cases, while CRP values were not significant in predicting influenza. Of all the patients who were admitted with ILI findings, the risk of influenza detection was found to be 10.2 times higher in patients with DM than those without it; and it was found that the presence of DM, CVD and COPD and increased age elevated the risk of hospitalization in intensive care in all patients with ILI symptoms. In our study, patients with normal weight constituted the largest proportion of patients with ILI criteria and there was no significant difference in the risk of pneumonia development in influenza positive patients, risk of being influenza positive, and risk of hospitalization in intensive care with BMI. Having influenza vaccination this season was found to significantly reduce the risk of pneumonia in patients, but it was seen that the previous season's vaccine did not have a protective efficacy in terms of pneumonia. It was seen that only %25 of all patients had a flu vaccine this season, while %28.5 had a flu vaccine in the previous season, and our vaccination rates were low, similar to those in the community. Antibiotic therapy was started in %93.7 of ILI positive

patients and all of influenza positive patients, and %40.5 of influenza positive patients received antiviral treatment.

In conclusion, it is thought that the evaluation of clinical symptoms alone is not sufficient in predicting influenza positive cases and that laboratory findings can be helpful in the diagnosis of influenza. It was seen that none of the findings showed any definite results in predicting the influenza subtypes, and patients with comorbid diseases such as DM have increased risk of having influenza compared to those who don't have it; it is believed to be more appropriate that, due to increased risk of hospitalization in intensive care, patients with increased age and comorbid diseases are followed-up closely, and it was determined that obesity did not increase the risk of influenza. In order to prevent pneumonia, which is one of the serious complications of influenza, vaccination is important in every season and our vaccination rates are low. It is observed that antibiotic usage rates are high in influenza patients and our antiviral treatment rates are low, therefore the clinical characteristics of bacterial and viral respiratory infections should be well-known and the possibilities of influenza diagnosis should be extended in order to prevent unnecessary antibiotic usage and to be able to start the appropriate antiviral treatment in the early period.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Özge Özgen Top

Doğum Yeri: Ankara

Doğum Tarihi: 10.09.1989

Eğitimi:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı / Ankara

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi / Tokat

Kırıkkale Fen Lisesi / Kırıkkale

Cumhuriyet İlköğretim Okulu

Barut İlköğretim Okulu

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

1. Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK)
2. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD)
3. Viral Hepatit Savaşım Derneği (VHSD)

Bildiriler:

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

- Tanrıöver MD, Bağcı Bosi T, Ozisik L, Bilgin E, Güzel Tunçcan Ö, Özgen Ö, et al. Poor outcomes among elderly patients hospitalized for influenza-like illness. Curr Med Res Opin. 2018;34(7):1201-7.
- Kara I, Yıldırım F, Özgen Ö, Erganiş S, Aydoğdu M, Dizbay M, Gürsel G, Kalkancı A. Saccharomyces cerevisiae fungemia after probiotic treatment in an intensive care unit patient. J Mycol Med. 2018;28(1):218-221.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler:

- Durusu Tanrıöver M, Bağcı Bosi T, Çiftçi E, İnce E, Özdemir H, Özışık L, Tülek N, Özsoy M, Güzel Tunçcan Ö, Özgen Ö, et al. P0010 High

Prevalence of Influenza Positivity Among Patients Hospitalized for Influenza-like İllness in the 2016-17 Season. 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2018, Madrid, Spain

Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

- Tanır Başaranoğlu S, Bilgin E, Durusu Tanrıöver M, Bağcı Bosi T, Çiftçi E, İnce E, Özdemir H, Özışık L, Tülek N, Özsoy M, Güzel Tunçcan Ö, Özgen Ö, et al. İnfluenza Benzeri Hastalık Nedeniyle Yatırılan Hastalarda Respiratuvar Sinsityal Virüs İnfeksiyonu Sıklığı ve Mortaliteye Etkisi: Prospektif, Çok Merkezli Gerçek Yaşam Verileri. Flora. 2018;23(4):172-8.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

- Özgen Ö, Avşar FZ, Özger HS, Dizbay M, Bozdayı G. Human Metapneumovirus Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi- XX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi 2019, Antalya, Türkiye
- Avşar FZ, Özgen Top Ö, Tekin Taş Z, Özger HS, Dizbay M, Güzel Tunçcan Ö, Bozdayı G, Altay A. Coronavirüslerle Bağlı Gelişen Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması- 7. Türkiye EKMUD Bilimsel Platformu 2019, Antalya, Türkiye
- Özgen Ö, Tekin Z, Gazioğlu Koyunoğlu D, Dizbay M. *Mycobacterium abscessus* Enfeksiyonlarında Medikal Tedavi Zorluğu- XIX.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi 2018, Antalya, Türkiye
- Tekin Z, Özgen Ö, Dizbay M. İnfluenzaya Sekonder Gelişen İnvaziv Pulmoner Aspergilloz- XIX.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi 2018, Antalya, Türkiye
- Özgen Ö, Sultanova F, Kuşcu NE, Aktaş F. HIV İlişkili Komplikasyonların Tanısında Klinik-Laboratuvar İletişiminin Önemi- İnfeksiyon Dünyası Çalıştayı 2018, Ankara, Türkiye
- Özgen Ö, Tosun GG, Dizbay M. Selülit ile Karışan Amiodarona Bağlı Bir Tromboflebit Olgusu- 6. Türkiye EKMUD Bilimsel Platformu 2017, Antalya, Türkiye

- Güzel Tunçcan Ö, Özgen Ö, Tekin Z, Tosun GG, Avşar FZ, Özkurt ZN, Yeğın A, Yağcı M. Hematoloji ve Kök Hücre Nakil Ünitelerinde İzlenen Hastaların Kan Kültürlerinden İzole Edilen Etkenlerin Dağılımı- 12. Febril Nötropeni Simpozyumu 2017, Ankara, Türkiye
- Dizbay M, Kalkancı A, Güzel Tunçcan Ö, Karamanlıoğlu D, Aysert Yıldız P, Özdił T, Özgen Ö. Yeni Önem Kazanan Nozokomiyal Fungal Patojenler: *Trichosporon* spp.- İnfeksiyon Dünyası Çalıştayı 2016, Ankara, Türkiye
- Aysert Yıldız P, Özgen Ö, Ünal A, Güzel Tunçcan Ö, Kalkancı A, Dizbay M. Nozokomiyal *Trichosporon* Enfeksiyonları: Yeni Ortaya Çıkan Bir Sorun Mu?- Klimik 30. Yıl Kurultayı 2016, Antalya,Türkiye
- Özgen Ö, Tekin Z, Aysert Yıldız P, Özer F, Hızıl K. Bir Üniversite Hastanesinde Kan ve Vücut Sıvıları ile Riskli Teması Olan Sağlık Çalışanlarında Hepatit B Seropozitiflik Oranlarının Değerlendirilmesi- XIII. Ulusal Viral Hepatit Kongresi 2016, Antalya, Türkiye